

Wirksamkeit der Vasopressoren Adrenalin
und Arginin-Vasopressin während eines
asphyktisch induzierten Herz-Kreislaufstillstandes
am porcinen Tiermodell

Andreas Schäfer



INAUGURALDISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Doktors der Medizin**
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2014

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2014

© 2014 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Wirksamkeit der Vasopressoren

*Adrenalin und Arginin-Vasopressin während eines asphyktisch
induzierten Herz-Kreislaufstillstandes am porcinen Tiermodell*

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Andreas Schäfer

aus Weilburg

Gießen 2013

Aus der
Universitätsklinik für
Anästhesie und Intensivmedizin
der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck
Direktor: O. Univ.-Prof. Dr. med. Karl Lindner

in Zusammenarbeit mit der
Klinik für
Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin
und Schmerztherapie
der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Gießen
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Markus A. Weigand

Gutachter: Prof. Dr. med. Markus A. Weigand

Gutachter: PD. Dr. med. Yaser Abdallah

Tag der Disputation: 24.06.2014

für Lilly Frieda

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	<i>I-V</i>
2	<i>Einleitung</i>	<i>1</i>
2.1	<i>Ätiologie des Kreislaufstillstandes</i>	<i>1</i>
2.2	<i>Der Herz-Kreislaufstillstand durch Asphyxie – ein Szenario</i>	<i>2</i>
2.3	<i>Definition der Asphyxie</i>	<i>6</i>
2.4	<i>Die Pathophysiologie des Sauerstoffmangels und des Erstickungstodes</i>	<i>6</i>
2.4.1	<i>Die hypoxisch-asphyktische Erstickung</i>	<i>6</i>
2.4.2	<i>Die hypoxische Erstickung</i>	<i>7</i>
2.4.3	<i>Die anämisch-histotoxische Erstickung</i>	<i>7</i>
2.4.4	<i>Die Phasen des hypoxisch-asphyktischen Erstickens</i>	<i>8</i>
2.5	<i>Die Geschichte der kardiopulmonalen Reanimation</i>	<i>9</i>
2.6	<i>Epidemiologie des Kreislaufstillstandes</i>	<i>13</i>
2.7	<i>Die kardiopulmonale Reanimation</i>	<i>14</i>
2.8	<i>Die erweiterte kardiopulmonale Reanimation</i>	<i>17</i>
2.9	<i>Medikamentöse Therapie unter der kardiopulmonalen Reanimation</i>	<i>20</i>
2.9.1	<i>Adrenalin (Suprarenin®)</i>	<i>21</i>
2.9.2	<i>Vasopressin, Arginin-Vasopressin (Pitressin®)</i>	<i>22</i>
2.9.3	<i>Die Antiarrhythmika Lidocain und Amiodaron (Cordarex®)</i>	<i>24</i>
2.9.4	<i>Natriumhydrogencarbonat</i>	<i>24</i>

3	<i>Fragestellung</i>	25
3.1	<i>Hintergrund zur Fragestellung</i>	25
3.2	<i>Fragestellung</i>	25
4	<i>Material und Methoden</i>	27
4.1	<i>Historie der Etablierung von Tierversuchen in Medizin und Forschung</i>	27
4.2	<i>Tiermodell Schwein</i>	29
4.3	<i>Vorbereitung und Anästhesie der Versuchstiere</i>	31
4.4	<i>Die operative Vorarbeit</i>	35
4.5	<i>Messungen und Datenaufzeichnung</i>	40
4.6	<i>Versuchsprotokoll</i>	41
4.7	<i>Statistik</i>	52
5	<i>Ergebnisse</i>	53
5.1	<i>Hämodynamische Parameter Teil I</i>	55
5.1.1	<i>Hämodynamische Parameter Teil II</i>	56
5.2	<i>Der koronare Perfusionsdruck während der Reanimationsmaßnahmen</i>	57
5.3	<i>Aortaler und rechtsatrialer Blutdruck unter Reanimation Teil I</i>	58
5.3.1	<i>Aortaler und rechtsatrialer Blutdruck unter Reanimation Teil II</i>	59
6	<i>Diskussion</i>	60

7	<i>Zusammenfassungen</i>	69
7.1	<i>Zusammenfassung auf Deutsch</i>	69
7.2	<i>Zusammenfassung auf Englisch - Summary</i>	70
8	<i>Literaturverzeichnis</i>	72
9	<i>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</i>	84
9.1	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	84
9.2	<i>Tabellenverzeichnis</i>	85
10	<i>Eidesstattliche Erklärung zur Dissertation</i>	86
11	<i>Danksagung</i>	87
12	<i>Lebenslauf</i>	89
13	<i>Publikationen</i>	91

1 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
AAALAC	Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International
Abb.	Abbildung
ADH	Antidiuretisches Hormon, Adiuretin, Vasopressin
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon, Corticotropin
AED	Automated external defibrillator, Automatisierter Externer Defibrillator
AF	Atemfrequenz
AHA	American Heart Association
ALS	Advanced Life Support, erweiterte Reanimationsmaßnahmen
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ANZCOR	Australian and New Zealand Committee on Resuscitation
APS	American Physiological Society
AVP	Arginin-Vasopressin
BLS	Basic Life Support, Basismaßnahmen der Reanimation
BGA	Blutgasanalyse
°C	Grad Celsius
Ca ²⁺	Kalzium
CCP	Zerebraler Perfusionsdruck
CI	Herzindex

CO	Kohlenstoffmonoxid
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
cm	Zentimeter
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
cmHg	Zentimeter Quecksilbersäule
CPP	Koronarer Perfusionsdruck
CT	Computertomographie
DPAP	Diastolischer Pulmonalarterieller Druck
E	Energie
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
ERC	European Resuscitation Council
ETCO ₂	Endexpiratorische Kohlenstoffdioxidkonzentration
f	Frequenz in (min ⁻¹)
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
g	Gramm
G	Gauge, Gage
h	Stunde
H ₂ CO ₃	Kohlensäure
H ₂ O	Wasser, Wassermolekül
HF	Herzfrequenz
HSFC	Heart and Stroke Foundation of Canada
HZV	Cardiac Output, Herzzeitvolumen

IAHF	Inter American Heart Foundation
IBP	Intravasal blood pressure, Invasiv gemessener Blutdruck
ID	Innendurchmesser in (mm)
IE	Internationale Einheiten
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
i.m.	Intramuskuläre Injektion
i.o.	Intraossäre Injektion
i.v.	Intravenöse Injektion
J	Joule
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kJ	Kilojoule
O ₂	Sauerstoff
paCO ₂	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
paO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruckes
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck, Wedge-Druck
pg	Pikogramm
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Protonenkonzentration
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
MA 1 (2,3)	Medikamentenapplikation 1 (2,3)
MAP	Mean Arterial Pressure, Systemischer Blutdruck
mg	Milligramm

min	Minuten
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
n	Umfang einer Stichprobe
NIBP	Non invasive blood pressure, Nicht invasiver Blutdruck
RAP	Rechtsatrialer Druck
RCA	Resuscitation Council of Asia
RCSA	Resuscitation Councils of Southern Africa
ROSC	Return of spontaneous circulation
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
RR _{dia}	Diastolischer Blutdruck nach Riva Rocci
RR _{syst}	Systolischer Blutdruck nach Riva Rocci
s	Sekunden
s.	Siehe
s. Abb.	Siehe Abbildung(en)
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung (systemisch)
SEM	Standardfehler
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome
SPAP	Systolischer pulmonalarterieller Druck
SpO ₂	Periphere Sauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen
SvO ₂	Gemischtvenöse (Zentralvenöse) Sauerstoffsättigung

SVR	Systemic vascular resistance, Systemischer oder Peripherer Gefäßwiderstand
s. Tab.	Siehe Tabelle(n)
t	Zeit
T	Temperatur
Tab.	Tabelle
V.	Vena
VCV	Volume Controlled Ventilation, Volumenkontrollierte Beatmung
vs.	Versus, Gegen, Im Vergleich zu
VT	Tidal volume, Tidalvolumen, Atemhubvolumen
Vv.	Venae
µg	Mikrogramm
z.B.	Zum Beispiel
ZVK	Zentralvenöser Katheter
ZVD	Zentraler Venendruck

Bei einigen Begriffen wurden die lateinischen, englischen und französischen Fachtermini verwendet, da auch in der deutschsprachigen Fachliteratur eine Übersetzung der Begriffe unüblich oder oft unzureichend ist.

2 *Einleitung*

2.1 *Ätiologie des Kreislaufstillstandes*

Jährlich müssen in Deutschland etwa 50.000 Menschen nach einem Herz-Kreislaufstillstand wiederbelebt werden. [1] Nur 2 bis 18 % [2] der betroffenen Personen, die ausserhalb eines Krankenhauses (präklinisch) einen Herzstillstand erleiden und in medizinischen Zentren behandelt werden, überleben ihren Klinikaufenthalt. Da die wenigsten Patienten innerhalb des kritischen Zeitraums von 3 bis 5 Minuten nach Einsetzen eines Kreislaufstillstandes durch Rettungsdienste erreichbar sind, könnten durch sofortige Wiederbelebung mittels Basisreanimation (BLS = Basic Life Support) wesentlich mehr Menschenleben gerettet werden.

Ein präklinisch einsetzender Kreislaufstillstand kann durch verschiedene Ursachen ausgelöst werden. Grundsätzlich muss man kardial bedingte Ursachen, zum Beispiel Erkrankungen des Erregungsleitungssystems oder eine koronare Herzerkrankung, von nicht kardial bedingten Erkrankungen wie Lungenembolie, renalen oder zerebrovaskulären Erkrankungen unterscheiden. Zu externen Ursachen, die einen Kreislaufstillstand auslösen können, zählen Asphyxie, Trauma, Ertrinken sowie elektrischer Schock und Blitzschlag. [3,4]

Bei Erwachsenen ist ein Kreislaufstillstand aufgrund von Begleiterkrankungen meist kardial bedingt, wobei die koronare Herzerkrankung für ca. 60 % des plötzlichen Herztodes verantwortlich ist und oft mit Kammerflimmern einhergeht. [5,6] Wird ein Kreislaufstillstand durch ein Trauma verursacht, ist die Mortalität sehr hoch und die Überlebensrate beträgt bloß 5,6 %. Überlebende leiden unter schweren neurologischen Erkrankungen und Substanzdefekten, lediglich 1,6 % verlassen das Krankenhaus ohne neurologische Defizite. [7,8,9,10,11]

Der pädiatrische Kreislaufstillstand ist in der Regel respiratorisch bedingt, ein Kammerflimmern tritt hier nur in 10 % der Fälle auf. Es kommt zur respiratorischen Katastrophe mit Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose, die schnell über eine Bradykardie hin zum pulslosen Kreislaufstillstand, der Asystolie führt. Der plötzliche Kindstod (SIDS = Sudden Infant Death Syndrome) ist eine häufige Ursache bei bis dahin unauffälligen Säuglingen vor Erreichen des ersten Lebensjahres. Ätiologie und Pathogenese sind bis heute jedoch unklar. Er tritt gehäuft in den Wintermonaten und während des

Schlafs in der Nacht oder den frühen Morgenstunden auf. Regulationsschwächen, ein unreifes zentrales Nervensystem und Bakterientoxine werden als mögliche Ursachen diskutiert. [12,13] Andere Risikofaktoren sind das Schlafen in Bauchlage, Überwärmung des Kindes, eine Kohlenstoffdioxid (CO₂)-Rückatmung infolge fehlender Frischluftzufuhr, sowie Tabak und Alkoholkonsum in der Schwangerschaft. [14,15] Der Kreislaufstillstand bei Kindern hat eine sehr schlechte Prognose und die erfolgreich Reanimierten (2-17 %) weisen sehr schwere neurologische Defizite auf. [16]

Ist ein Kreislaufstillstand durch Asphyxie eingetreten, liegt über einen längeren Zeitraum ein Atemstillstand vor und der Körper befindet sich ca. 6-20 Minuten in einem außergewöhnlichen Belastungszustand. Dagegen tritt ein Kammerflimmern bei einem kardialen Geschehen meist aus völligem Wohlbefinden auf. Da sich die Pathophysiologie eines Kreislaufstillstandes durch Kammerflimmern von der durch Asphyxie grundlegend unterscheidet, ist davon auszugehen, dass die Wirksamkeit der unter den erweiterten Reanimationsmaßnahmen (ALS = Advanced Life Support) verwendeten Medikamenten eingeschränkt oder sogar aufgehoben sein kann.

2.2 *Der Herz-Kreislaufstillstand durch Asphyxie - ein Szenario*

09:54 Uhr: Es war ein Samstagmorgen, endlich klarte nach einer vorausgegangenen Schlechtwetterperiode mit anhaltendem Schneefall zum ersten Mal wieder der Himmel auf. Die wärmenden Sonnenstrahlen schienen über die Gipfel und ließen die geschlossene Schneedecke, durch die nur noch wenig vorhandenen Nadelbäume hell glänzend funkeln. Die Natur befand sich im Winterschlaf und die Stille wurde nur durch das Piepen der Pistenraupen gestört, die im angrenzenden Skigebiet die vorhandenen Pisten nach und nach für die Wintersportler präparierten. Im Radio wurde aufgrund der vorhandenen Wetterverhältnisse bei einer Lawinenwarnstufe 4 auf der europäisch gültigen Gefahrenskala von 1 (allgemein sichere Verhältnisse) bis 5 (sehr große Gefahr von spontanen Lawinenabgängen) von Skitouren und Wanderungen außerhalb des gesicherten Skigebietes eindringlich abgeraten. Auch im Skigebiet selbst wurden Wintersportler durch Lautsprecherdurchsagen und Warntafeln darauf hingewiesen, dass erst wenige Abfahrten geöffnet waren und nur dort ein sicheres, gefahrloses Befahren gewährleistet war.

10:42 Uhr: Ein Mitarbeiter der Seilbahngesellschaft bemerkte, dass sich eine Gruppe von vier Personen mit Skiern auf dem Grat wenig unterhalb des Gipfels eines benachbarten Berges im Aufstieg befanden. Wahrscheinlich hätte er sie schon viel früher bemerkt, wenn er nicht durch die vielen drängelnden Wintersportler am Lift abgelenkt worden wäre.

10:46 Uhr: Der Bergrettung wird über Funk mitgeteilt, dass sich vier Personen auf einem lawinengefährdeten Hang, außerhalb des markierten und gesicherten Pistenbereichs aufhielten. Dann unterbrach auch schon ein lautes Donnern und Poltern die Stille auf dem Berg und eine gewaltige Lawine rauschte ins Tal hinab. Als sich der durch die Lawine aufgewühlte Schnee in der Luft verflüchtigte, ließ sich das Ausmaß des Unglücks erahnen. (s. Abb. 1)

10:53 Uhr: Die Fahrspuren der vier Skifahrer waren nur noch kurz unterhalb des Gipfels zu sehen, ansonsten war der gesamte Hang ins Rutschen gekommen. Der Lawinenkegel kam erst in Nachbarschaft zu einer flachen Piste im gesicherten Skigebiet zum Stillstand. Da die Helfer der Bergrettung durch die Beobachtungen des Liftpersonals vorab über die Lage informiert worden waren, vergingen bis zur Alarmierung weiterer Rettungsmannschaften nur wenige Minuten. Wie durch ein Wunder war einer der Skifahrer der Lawine entkommen und konnte durch genaue Beobachtung den Ort eines nur teilverschütteten Kameraden ausmachen und selbigen leichtverletzt aus dem Schnee befreien. Wenig später trafen Laienhelfer am Unglücksort ein, die kurz zuvor noch auf benachbarten Pisten unterwegs gewesen waren. Sie kümmerten sich um die zwei unter Schock stehenden Skifahrer. Eintreffendes Pistenpersonal sperrte sofort die angrenzende Piste ab, weil die Gefahr weiterer Lawinenabgänge bestand.

10:56 Uhr: Aufgrund der Nähe zum Skigebiet konnte die Suche nach den weiteren verschütteten Personen mittels Verschüttetensuchgeräten und Sondierketten eingeleitet werden. Insgesamt waren mehr als 50 Helfer mit der Suche beschäftigt.

11:06 Uhr: Nach 20 Minuten konnte die erste vollständig verschüttete Person aus einer Tiefe von ca. 90 cm leblos, aber äußerlich unverletzt, geborgen werden. Der leichte Pulverschnee konnte während des Lawinenabgangs durch kleinste Kleidungsöffnungen bis auf die Haut des Patienten vordringen, so dass, trotz geeigneter Winterausrüstung, die Körperkerntemperatur relativ schnell abgesunken war. Die Reanimationsmaßnahmen wurden vor Ort, unter der Leitung des mit dem Rettungshubschrauber eingetroffenen Notarztes, bei Feststellung eines Atem- und Herz-Kreislaufstillstandes unver-

züglich eingeleitet. Durch die gegebenen örtlichen Bedingungen und unter Reanimation gestaltete sich die Anlage eines peripher-venösen Zugangs an kalter und nasser Haut, bei einem zentralisierten Patienten, schwierig. Ein über die Brustwand abgeleitetes EKG zeigte eine Asystolie. Unter Fortführung der Reanimationsmaßnahmen mittels Thoraxkompressionen und Maskenbeatmung über einen Beatmungsbeutel mit Reservoir und 100 % Sauerstoff (O₂), wurde schließlich die Vena jugularis externa erfolgreich punktiert. In der Folge konnten die erweiterten Reanimationsmaßnahmen (ALS) durch eine medikamentöse Therapie mittels Infusion von Ringer-Lactat-Lösung und intravenöser (i.v.) Injektion von 1 mg Adrenalin unter fortgeführter Reanimation eingeleitet werden. Zur Sicherung der Atemwege wurde eine endotracheale Intubation vorbereitet und erfolgreich durchgeführt. Die kontrollierte maschinelle Beatmung mittels Respirator konnte jetzt das Rettungsdienstpersonal entlasten. Nach mehrfachen Gaben von Adrenalin zeigte das EKG nach einer Reanimationszeit von ca. 25 Minuten ein Kammerflimmern des Patienten an. Es erfolgte eine sofortige Defibrillation des Herzens durch die Abgabe von 2 biphasischen Elektroschocks mit einer Energie (E) von 200 kJ. Bei Erreichen eines Spontankreislaufs mit einem nicht invasiv gemessenen Blutdruck (NIBP) von 76/32 mmHg nach Riva Rocci (RR) und einer Herzfrequenz (HF) von 128 min⁻¹ wurden die Thoraxkompressionen noch für einige Minuten fortgeführt. Da der Zustand des Patienten immer wieder durch Arrhythmien gefährdet war, wurde die medikamentöse Therapie durch das Antiarrhythmikum Amiodaron (Cordarex®) erweitert und ein schneller Transport mittels Rettungshubschrauber ins nächstgelegene Krankenhaus der Maximalversorgung unter Anmeldung eines Kreislaufstillstandes mit erfolgreicher Reanimation nach Lawinenverschüttung eingeleitet.

Die Übergabe des Patienten in der Klinik erfolgte bei einem NIBP von 106/54 mmHg und einer peripheren Sauerstoffsättigung (SaO₂) von 92 % durch den Notarzt an das bereitstehende Schockraumteam. Nach Sicherung und Kontrolle der Beatmungs- und Herz-Kreislaufsituation, wurde die Anlage eines zentralvenösen Katheters (ZVK) zur Medikamentenapplikation und die Punktion einer arteriellen Kanüle zur invasiven Blutdruckmessung (IBP) durchgeführt. Anschließend erfolgte die dreidimensionale Bildgebung mittels Computertomographie (CT). Hier konnten Verletzungen der inneren Organe ausgeschlossen werden, was die vorherige Einschätzung des Notarztes bestätigte. Der intubierte und beatmete Patient wurde dann zur weiteren Behandlung und schrittweisen Anhebung der Körperkerntemperatur auf eine Intensivstation verlegt. Hier

wurde der Patient wiederholt arrhythmisch, kardial instabil und reanimationspflichtig, was die intensivmedizinische Therapie erschwerte. Unter letztlich erfolglosen Reanimationsmaßnahmen verstarb der Patient 3 Tage später an den Folgen einer dekompenzierten Herzinsuffizienz.

Der zweite vollständig verschüttete Skifahrer wurde erst 2½ Stunden nach dem Lawinenabgang in ca. 200 cm Tiefe in einem verschütteten Bachbett gefunden. Aufgrund schwerster Verletzungsmuster konnte dieser jedoch nur noch tot geborgen werden.

Der hier geschilderte Fall zeigt nur eine mögliche Ursache eines Herz-Kreislaufstillstandes durch Sauerstoffmangel. Trotz einer perfekt organisierten Rettungskette und einem zeitnahen Eingreifen konnte das Leben zweier Menschen nicht gerettet werden. Bei den im gesamten Alpenraum abgehenden Lawinen kommt es jährlich durchschnittlich zu 108 Lawinenopfern. [17]

Prinz Friso von Oranien-Nassau, Sohn der niederländischen Königin Beatrix, ist wohl das bekannteste Lawinenopfer der letzten Jahre. Er verunglückte als Skifahrer im Jahr 2012 bei einem Lawinenabgang am Arlberg und wurde für 25 Minuten in 40 cm Tiefe verschüttet. Nach 50 minütiger Reanimation vor Ort wurde er zur intensivmedizinischen Weiterbehandlung ins Universitätsklinikum Innsbruck verlegt. Der durch Asphyxie bedingte Kreislaufstillstand und die Minderperfusion des Organismus mit Sauerstoff führten zu irreversiblen Hirnschäden, so dass nach einem Jahr bestmöglicher Therapiemaßnahmen Prinz Friso am 13 August 2013 im Koma liegend verstarb.



Abb. 1 Lawinenabgang in den Alpen

2.3 *Definition der Asphyxie*

Die Physiologie der Atmung bedingt, dass sauerstoffhaltige Luft der Umgebung, mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO_2) von 0,21, durch die Luftwege in die Lunge transportiert wird. Hier nimmt das durch die Lunge strömende sauerstoffarme venöse Blut O_2 auf und gibt gleichzeitig CO_2 ab. Das nun als arterialisiert bezeichnete sauerstoffreiche Blut wird im Organismus über das arterielle Blutgefäßsystem verteilt und den verschiedenen Organen und Geweben zur Verfügung gestellt. Hier finden auf zellulärer Ebene der Sauerstoffverbrauch und die Kohlenstoffdioxidproduktion im Rahmen der Zellatmung statt. Das venöse, mit Kohlenstoffdioxid beladene Blut gelangt schließlich über das venöse Gefäßsystem wieder zur Lunge zurück.

Die griechische Bezeichnung Asphyxie bedeutet so viel wie „Pulslosigkeit“ und wird im medizinischen Sprachgebrauch synonym mit Hypo- oder Anoxie des Organismus verwendet. Asphyxie, Hypo- und Anoxie führen aufgrund einer mangelnden oder fehlenden Sauerstoffzufuhr zu einer Schädigung von Geweben und Organen und letztendlich zum Tod des Organismus durch Sauerstoffmangel des Gehirns. Der Unterschied der Asphyxie gegenüber der Hypo- und Anoxie besteht in einer Behinderung der Abatmung von Kohlenstoffdioxid und dessen dadurch bedingter Anreicherung im Blut.

2.4 *Die Pathophysiologie des Sauerstoffmangels und des Erstickungstodes*

Schon Leonardo da Vinci erkannte im Jahr 1500 n.Chr., dass kein Tier in einer Atmosphäre überleben kann, in der auch keine Flamme brennt.

Unter einem Erstickungstod versteht man den Todeseintritt infolge Unterbrechung der Zufuhr, des Transportes oder der Verwertung von Sauerstoff. Grundsätzlich muss man drei verschiedene Formen des Erstickens pathophysiologisch voneinander unterscheiden. Die hypoxisch-asphyktische Erstickung, die hypoxische Erstickung und die anämisch-histotoxische Erstickung.

2.4.1 *Die hypoxisch-asphyktische Erstickung*

Eine hypoxisch-asphyktische Erstickung, auch „Äußere Erstickung“ genannt, kann in eine restriktive und obstruktive mechanische Form unterschieden werden. Die

restriktive Form verhindert den Sauerstoffaustausch durch eine fehlende, beziehungsweise verminderte Entfaltung der Lunge oder eingeschränkte Thoraxexkursion, aufgrund besonderer anatomischer Verhältnisse. Bei einem Pneumothorax oder einem instabilen Thorax, aufgrund von Thoraxkompression durch Druck von außen, ist die normale Entfaltung der Lunge nicht mehr möglich und die Diffusionsfläche der Lunge stark bis vollständig eingeschränkt. Weitere Beispiele für ein restriktives Ersticken können Gedränge bei Konzerten oder die Verschüttung durch Trümmer und Lawinen sein. Bei der obstruktiven mechanischen Form steht dahingegen eine Verlegung der Atemwege durch einen Fremdkörper im Vordergrund. Dies kann zum Beispiel auch durch Aspiration von Nahrungsmitteln, Schnee (s. Abb. 1) oder sonstigen Gegenständen sein. Als extrakorporale Ursache kommt zum Beispiel eine Strangulation in Betracht. Restriktives und obstruktives Ersticken führt über einen Sauerstoffmangel bei gleichzeitiger Behinderung der Abatmung von Kohlenstoffdioxid zum Anstieg des CO_2 -Gehaltes im Blut. Die Hyperkapnie mit Erhöhung des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes (pCO_2) ist der stärkste Atemstimulus und führt über Atemnot, Angst, Erstickungskrämpfe schließlich zum Bewusstseinsverlust.

2.4.2 Die hypoxische Erstickung

Eine hypoxische Erstickung wird durch einen erniedrigten Sauerstoffgehalt in der Umgebungsluft zum Beispiel in extremer Höhe oder in engen geschlossenen Räumen ohne Luftaustausch verursacht. Bei einer O_2 -Konzentration unter 5 % in der Atemluft muss mit einem schnellen Todeseintritt gerechnet werden. Aufgrund des fehlenden CO_2 -Anstieges im Blut bei gleichzeitigem Sauerstoffmangel fehlt hier die Erstickungsangst. Klinische Symptome sind Müdigkeit, Apathie, Euphorie, Handlungsunfähigkeit und Bewusstlosigkeit.

2.4.3 Die anämisch-histotoxische Erstickung

Diese Form der Erstickung wird auch als „Innere Erstickung“ bezeichnet. Sie ist durch eine Behinderung des Sauerstofftransports der Erythrozyten im Blut oder durch die fehlende bzw. eingeschränkte Sauerstoffverwertung der Körperzellen gekennzeichnet. Sie kann chronisch durch Anämien oder akut durch Vergiftungen verursacht wer-

den. Kohlenstoffmonoxid (CO), welches zum Beispiel bei einer Rauchgasvergiftung inhaliert wird, hat eine höhere Bindungsaffinität gegenüber O₂ an das im Blut für den Gasaustausch zuständige Transportmolekül Hämoglobin, das sich im Erythrozyten befindet. Die Erythrozyten stehen dadurch nicht mehr für den Sauerstofftransport zur Verfügung und es droht der Tod durch Erstickens. Ein weiteres Beispiel ist eine Vergiftung mit Cyanid, diese bewirkt eine Inaktivierung der Cytochrom-Oxidase in den Mitochondrien und folglich eine Hemmung der Zellatmung.

2.4.4 Die Phasen des hypoxisch-asphyktischen Erstickens

Die durch den O₂-Mangel und CO₂-Anstieg verursachte Luftnot (Dyspnoe) erhöht den Atemantrieb, führt zur forcierter Atemtätigkeit unter Mithilfe der Atemhilfsmuskulatur und fördert mit der zusätzlich entstehenden Angst den Selbstrettungsversuch. Nach ein bis zwei Minuten erfolgt eine zunehmende Zyanose, die anschließend in eine Bewusstlosigkeit übergeht. Die arterielle Hypoxämie verursacht eine Dilatation der Hirngefäße mit erhöhter Hirnperfusion und ansteigendem Druck in den Hirnventrikeln. Neurologische Symptome und Erstickungskrämpfe sind Zeichen der beginnenden, ca. zwei Minuten andauernden, konvulsiven Phase des Erstickens und Ausdruck eines generalisierten zerebralen Sauerstoffmangels. Das vegetative Nervensystem reagiert auf den sinkenden arteriellen Sauerstoffpartialdruck (paO₂) durch die hypoxische Vasokonstriktion mit einer Steigerung der Herzfrequenz und dem Anstieg des Blutdrucks, was zu einem erhöhten myokardialen und zerebralen Sauerstoffverbrauch führt. Die pulmonale Hypertension führt zu einer vermehrten Rechtsherzbelastung (Cor pulmonale), bzw. einer Rechtsherzinsuffizienz mit einer oberen Einflußstauung. Durch die Gewebhypoxie wird über den anaeroben Stoffwechsel vermehrt Laktat gebildet, es kommt zur Azidose mit einem pH-Abfall. Allen verschiedenen Formen des Erstickens folgt ein gemeinsames finales Stadium mit einer präterminalen Atempause, die in eine terminale Schnappatmung übergeht, bei weiterhin erhaltener Herzaktion. Die Gesamtdauer des Erstickens kann sich über einen Zeitraum von vier bis zehn Minuten erstrecken; Herzaktionen können bis zu 20 Minuten nach dem Atemstillstand erhalten sein. [18]

2.5 Die Geschichte der kardiopulmonalen Reanimation

Die Geschichte der Reanimation und der Drang des modernen Menschen den plötzlichen und unerwarteten Tod rückgängig zu machen, reichen weit bis ins Altertum zurück. Viele Überlieferungen sind in sich inhaltlich widersprüchlich, da sie durch religiöse und spirituelle Strömungen beeinflusst wurden. [19] Historisch und medizinisch gibt es keine eindeutigen Hinweise auf die Plausibilität der in den Schriften gemachten Angaben. Sie entstammen meist aus dem jüdischen und christlichen Schrifttum, finden sich jedoch auch bereits in der ägyptischen Mythologie. [20,21,22] Die grundsätzliche Gemeinsamkeit der Überlieferungen besteht darin, durch das Einblasen von Luft, dem Körper neues Leben einzuhauchen. Im 1. Buch Moses wird es wie folgt beschrieben: *„Da bildete Gott, der Herr, den Menschen aus dem Staub der Ackerscholle und blies in seine Nase den Odem des Lebens; so ward der Mensch zu einem lebendigen Wesen“*. [22,23]

Zu einer Bewusstseinskontrolle wurden in jener Zeit, dem Patienten glühende Kohlen oder heiße Steine auf den Körper gelegt. Auch das Auspeitschen einer scheinbar leblosen Person war eine weit verbreitete Methode zur Stimulation. Schmerzreize, zum Beispiel durch Reiben am Sternum, werden auch noch in der heutigen Zeit zur Differenzierung einer tiefen Bewusstlosigkeit durchgeführt.

Von ersten Reanimationsmaßnahmen an Ertrunkenen wird im 6. Jahrhundert n. Ch. berichtet. Ertrunkene Personen sollten mit dem Kopf nach unten auf dem Rücken liegend gelagert werden. Der durch das Pressen der Hände auf den Bauch entstehende Druck sollte dann so verschlucktes Wasser besser aus dem Körper abströmen lassen.

Bedingt durch eine hohe Kindersterblichkeit versuchte man im Mittelalter leblosen Kindern unter Zuhilfenahme eines Röhrchens oder mittels eines Blasebalgs Luft durch den Mund zu insufflieren, um sie wieder zu beleben. Im 16. Jahrhundert tracheotomierte der Schweizer Alchemist und Arzt Philippus Theoprastus Aureolus Bombastus von Hohenheim (*1493 - †1541), bekannt als Paracelsus, ein Schwein und führte mittels eines in die Luftröhre eingeführten Schlauches eine künstliche Beatmung durch. [19]

Die Londoner „Royal Society“, gegründet um 1660 zur Förderung der medizinischen und wissenschaftlichen Forschung, unternahm schon früh Versuche zur künstlichen Beatmung mit Hilfe ausgewählter Tiermodelle. So konnte 1667 die erste künstliche Beatmung bei geöffnetem Brustkorb eines Hundes mittels der sichtbaren Belüftung der Lunge demonstriert werden. [24,25] Die Entdeckungen zum Blutkreislauf und der

Funktion des Herzens als Druckpumpe durch den englischen Anatom und Arzt William Harvey (*1578 - †1657) lösten die aus der Spätantike überlieferten Lehrmeinungen des griechischen Arztes Galenos von Pergamon (ca.*129 - †199) n. Chr. ab. Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Anatomie und Physiologie wurden aber im Zeitalter der Aufklärung und Wandel der Religionen nicht konsequent weiterentwickelt und waren erst später ein wichtiger Bestandteil des öffentlichen Interesses.

Zu den kuriosesten Maßnahmen der Wiederbelebung gehörten in jener Zeit die Umkehr-Methode, die Fass-Methode und die Methode des trabenden Pferdes. Bei der Umkehr-Methode wurde die entsprechende Person durch ein Seil, welches an den Füßen befestigt wurde über einen Ast den Baum hinaufgezogen und wieder herabgelassen. Die Fass-Methode bestand darin, dass man den Patienten über ein liegendes Fass hin und her zog. Bei der Methode des trabenden Pferdes wurde der Verunglückte quer über den Rücken eines Pferdes gelegt. Alle Methoden beruhten auf der Vorstellung von wechselnden Kompressions- und Entspannungsphasen des Thorax.

Die erste erfolgreich dokumentierte Mund-zu-Mund-Beatmung gelang dem schottischen Chirurgen William Tossach (ca.*1700 - †1771) bei der Wiederbelebung eines Bergmannes im Jahre 1732 in Alloa, Schottland. [26] John Hunter (*1728 - †1793), englischer Anatom und Begründer der wissenschaftlichen Chirurgie, erkannte in seinen tierexperimentellen Studien, dass eine Beatmung mit Sauerstoff wirksamer ist als die mit Raumluft. Im Jahre 1776 plädierte deshalb der englische Arzt William Hawes (*1736 - †1808) für dessen Einsatz am Menschen bei der künstlichen Beatmung unter Zuhilfenahme eines Blasebalgs. [27,28] Erste Überlegungen zum „Airway Management“ traf der Chirurg Charles Kite (*1768 - †1811). Er empfahl, aufgrund von Anmerkungen zur Wiederbelebung von Ertrunkenen bei verlegten Luftwegen, die Zunge herauszuziehen oder einen gebogenen Katheter durch den Mund in die Glottis einzulegen. Bei weiterer Erfolglosigkeit sollte eine Tracheotomie mit Beatmung über einen Katheter erfolgen. [21,28] Durch eine zunehmende Zahl an Ertrunkenen, insbesondere in Küstenländern, fand die manuelle Atemspende und Atmungstechnik nach Marshall Hall, einem englischen Arzt und Physiologen (*1790 - †1857) und seinem Kollegen Henry Robert Silvester (*1829 - †1908) immer mehr an Beachtung und war so in der Ausbildung bei Hilfsorganisationen sowie in der Armee nach 1858 weit verbreitet. [27,28,29]

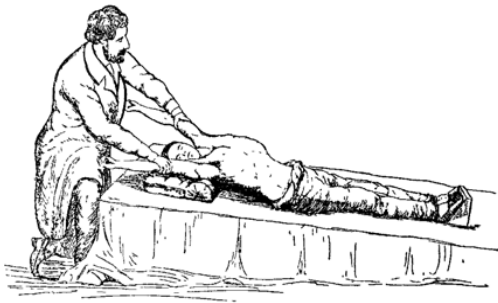


Abb. 2 Einatmung nach Silvester [30,31]



Abb. 3 Ausatmung nach Silvester [30,31]

Die Inspiration erfolgte durch ein seitwärts geführtes Überstrecken der Arme und den durch die Erweiterung des Brustkorbes entstehenden Unterdruck im Thorax. Bei der Expiration wurden die Arme seitlich mit Druck gegen den Thorax gepresst. (s. Abb. 2 und Abb. 3) Diese Vorgehensweise wurde 1861 von der „Royal Humane Society“, einer 1774 in London gegründeten Gesellschaft, die sich der Rettung von ertrunkenen Personen verschrieb, als beste manuelle Beatmungsmethode empfohlen. Sie setzte sie sich vor allem in Europa und Nordamerika durch und galt bis ins 20. Jahrhundert als Methode der Wahl im Rahmen der Wiederbelebung. [32] Der endgültige Durchbruch einer Mund-zu-Mund-Beatmung gelang den amerikanischen Ärzten James Otis Elam (*1918 - †1995) und Peter Safar (*1924 - †2003) im Jahre 1958, indem der regelhaften Verlegung der Atemwege bei Bewusstlosigkeit durch ein Zurückfallen der Zunge mit Hilfe des Überstreckens von Kopf und Unterkiefer entgegen gewirkt wurde. [33]

Die Beeinflussung der Herztätigkeit durch mechanische Maßnahmen wurde in ihren Grundzügen schon im Jahre 1543 von Andreas Vesalius (*1514 - †1564), einem Arzt und Anatom, beschrieben. Die erste erfolgreich dokumentierte direkte Herzmassage gelang jedoch erst im 19. Jahrhundert durch tierexperimentelle Studien an thorakotomierten Hunden, bei denen ein chloroforminduzierter Herzstillstand hervorgerufen wurde. Rudolf Boehm (*1844 - †1926), ein deutscher Pharmakologe und Mediziner, veröffentlichte 1878 weitere tierexperimentelle Untersuchungen, bei denen er erfolgreich die extrathorakale Herzdruckmassage anwenden konnte. [34] Im Jahre 1904 konnte der amerikanische Chirurg George Washington Crile (*1864 - †1943) während einer Schilddrüsenoperation den plötzlichen Herz-Kreislaufstillstand eines Patienten durch Anwendung der indirekten externen Herzmassage rückgängig machen und führte somit die erste dokumentierte erfolgreiche Reanimation eines Menschen durch. Die externe Herzdruckmassage blieb aufgrund einer erschwerten Anwendung bei Kombination mit

den manuellen Atemtechniken nach Silvester [30,31] jedoch umstritten und trat hierdurch wieder in den Hintergrund.

Den Gedanken, mittels elektrischer Energie einen leblosen Menschen nach Versagen konventioneller Reanimationsmaßnahmen wiederzubeleben, hatte der englische Arzt Charles Kite (*1768 - †1811). Diesem gelang es im 18. Jahrhundert ein Kind erfolgreich durch Elektroschocks wiederzubeleben, nachdem es aus einem Fenster gestürzt war. [35,36] Wie auch schon bei der Herzdruckmassage, war der Nutzen von Elektrizität zur Defibrillation oder Rhythmustherapie lange umstritten.

Erst mit der Kombination von künstlicher Beatmung, geschlossener Herzdruckmassage und elektrischer Defibrillation in einem Algorithmus durch den amerikanischen Elektroingenieur William B. Kouwenhoven (*1888 - †1975), ab dem Jahre 1960, begann schliesslich das moderne Zeitalter der Reanimation. [37]

Um die gewonnenen Erkenntnisse der Reanimationsforschung weltweit umzusetzen und ein standardisiertes Vorgehen aller Beteiligten bei verschiedenen Reanimationssituationen sicherzustellen, wurde im Jahr 1992 das International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) gegründet.

Das ILCOR setzt sich aus folgenden Organisationen zusammen:

- American Heart Association (AHA)
- European Resuscitation Council (ERC)
- Heart and Stroke Foundation of Canada (HSFC)
- Australian and New Zealand Committee on Resuscitation (ANZCOR)
- Resuscitation Councils of Southern Africa (RCSA)
- Inter American Heart Foundation (IAHF)
- Resuscitation Council of Asia (RCA)

In einem Turnus von fünf Jahren werden für Europa die Reanimationsleitlinien zur kardiopulmonalen Reanimation von einem internationalen Expertenteam des European Resuscitation Council (ERC) nach heutigem Stand der Medizin überarbeitet, zusammengestellt und veröffentlicht. [38] Diese Leitlinien basieren auf dem Erfahrungsschatz der in den letzten 100 Jahren auf dem Gebiet der kardiopulmonalen Reanimationsforschung gewonnenen Daten und unterstützen sowohl das medizinische Fachpersonal, wie auch den Laien bei der Behandlung des akuten Herz-Kreislaufstillstandes. Neue Literatur und wissenschaftliche Erkenntnisse werden ebenso wie auch schon bewährte Strategien von unabhängigen Spezialisten auf ihre Plausibilität und Funktionalität geprüft und bei Bedarf in die neuen Leitlinien mit aufgenommen. Nach Überarbeitungen in den Jahren 2000 und 2005 [39,40,41] sind die aktuellen Ergebnisse und Therapiestrategien der kardiopulmonalen Reanimationsforschung im Konsens der Jahresausgabe 2010 zusammengefasst. [38]

2.6 *Epidemiologie des Kreislaufstillstandes*

Trotz eines in Deutschland flächendeckend zur Verfügung stehenden Netzes von Rettungsmitteln (Rettungshubschraubern, Notarzt- und Rettungswagen) ist die Erfolgsquote vor allem bei der ausserklinischen Reanimation enttäuschend. [42] Allein im Jahr 2011 verstarben laut dem statistischen Bundesamt an den Folgen eines akuten Myokardinfarktes rund 55.286 Menschen. Im Vergleich dazu liegt die Anzahl der Personen, die jährlich bei Transportmittelunfällen ums Leben kommen bei 4336 Menschen und ist damit um mehr als den Faktor 10 geringer. [1] In den vergangenen Jahren konnte aufgrund einer verbesserten Gesundheitspolitik die Inzidenz des plötzlichen Herztodes verbessert werden, jedoch ist die Wahrscheinlichkeit einen Herzkreislaufstillstand zu überleben mit 2-18 % weiterhin enttäuschend gering. [2]

Entscheidend für einen Reanimationserfolg ist vor allem die Zeitspanne zwischen Eintritt des Herz-Kreislaufstillstandes und Einleitung der Reanimationsmaßnahmen. Dies spiegelt sich auch in einer deutlich niedrigeren Überlebensquote eines präklinischen Herz-Kreislaufstillstandes von Patienten aus ländlichen Einzugsgebieten gegenüber denen aus Ballungsgebieten wieder. [43] Die Effekte eines weiteren Ausbaus vorhandener notfallmedizinischer Strukturen sind gegenüber der zu erwartenden Prognoseverbesserung eher begrenzt. Von weit aus größerer Bedeutung dürfte eine umfangreiche

Schulung von Risikopatienten, deren Angehöriger, sowie möglichst flächendeckend auch von Laien in der praktischen Durchführung der kardiopulmonalen Reanimationsmaßnahmen sein. [40]

Laut Angaben des ERC könnten von den europaweit 500.000 Menschen, die jedes Jahr einem plötzlichen Herztod erliegen, rund 100.000 gerettet werden, wenn ihnen eine adäquate Erste Hilfe zukommen würde. Deshalb ist das ERC weiterhin bemüht die Reanimationsleitlinien zur besseren Verständlichkeit und Umsetzbarkeit für Laien besonders leicht verständlich und prägnant zu gestalten. [38]

2.7 Die kardiopulmonale Reanimation

Das Ziel jeder kardiopulmonalen Reanimation ist es, so schnell und effektiv wie möglich den zugrundeliegenden Herz-Kreislaufstillstand zu bekämpfen und einen Spontankreislauf wieder herzustellen, um die Perfusion lebenswichtiger Organe zu gewährleisten und Folgeschäden abwenden zu können.

Lebenserhaltende Maßnahmen, die grundsätzlich von allen Personen durchgeführt werden können, nennt man Basismaßnahmen der Reanimation (BLS). (s. Abb. 4)

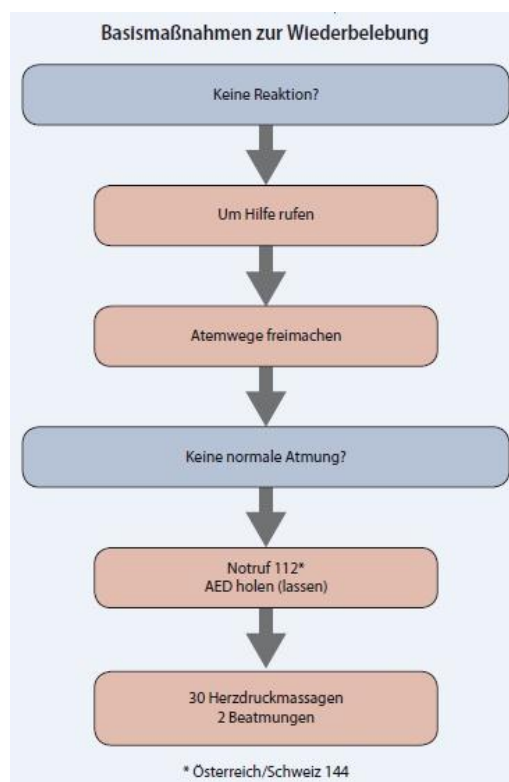


Abb. 4 Basismaßnahmen (BLS)

Die „Chain of Survival“ (Überlebens- oder Rettungskette) (s. Abb. 5) besteht aus vier Gliedern und umfasst den Zeitraum vom Erkennen eines plötzlich einsetzenden Kreislaufstillstandes bis hin zum Zeitpunkt des Überlebens eines Patienten.



Abb. 5 Überlebenskette „Chain of Survival“

Das erste Glied dieser Kette beinhaltet das frühzeitige Erkennen eines vorliegenden Kreislaufstillstandes und die rasche Alarmierung von medizinischem Fachpersonal, zwecks zeitnaher Erweiterung der Reanimationsmaßnahmen, gegebenenfalls mit medikamentöser Therapie. Innerklinisch konnte man durch Schulungen des Stationspersonals und Bildung von Reanimationsteams das Erkennen eines lebensbedrohlichen Krankheitszustandes und die Effektivität der Basismaßnahmen verbessern sowie das Zeitintervall bis zum Beginn der erweiterten Reanimationsmaßnahmen verkürzen. [44] Außerklinisch gibt es in einzelnen großen Unternehmen und öffentlichen Einrichtungen (Schulen und Behörden) Bestrebungen, medizinisch versierte Mitarbeiter zu Erste-Hilfe-Teams auszubilden und in regelmäßigen Abständen zu schulen, damit direkt vor Ort mit einer suffizienten Basisreanimation begonnen werden kann. Positive Tendenzen, aber leider die Ausnahme, da es vom Gesetzgeber außer zur Führerscheinprüfung keine weiteren verpflichtenden Teilnahmen an Erste-Hilfe Kursen gibt. Jeder Helfer, mit oder ohne medizinische Ausbildung, sollte sofort mit den Basismaßnahmen bei einem Kreislaufstillstand beginnen können. Bei Vorliegen von gleichzeitiger Bewusstlosigkeit und jeglicher Form einer Atemstörung, sollte bei Erwachsenen nach Initialisierung der Rettungskette unverzüglich mit der Herzdruckmassage begonnen und auf eine unnötige Pulskontrolle verzichtet werden.

Eine frühe und qualitativ hochwertig durchgeführte Herzdruckmassage ist essentiell um eine Perfusion lebenswichtiger Organe zu gewährleisten. Untersuchungen haben gezeigt, dass Unterbrechungen der kontinuierlichen Thoraxkompressionen während

einer Reanimation zum Abfall des koronaren Blutflusses und des zerebralen Perfusionsdruckes führen. [45] Eine alleinige und kontinuierliche Herzdruckmassage steigert zwar den arteriellen Blutdruck, führt jedoch ohne Beatmung innerhalb von zwei Minuten zur völligen Entsättigung des Sauerstoffgehaltes im arteriellen Blut. [46,47] Deshalb ist es umso wichtiger, ein geeignetes Verhältnis von Thoraxkompressionen zu Beatmungen während der Reanimation einzuhalten. [48] Die Empfehlung des ERC lautet diesbezüglich seit 2010, dass die Reanimation durch 30 Herzdruckmassagen mit einer Frequenz (f) von 100 min^{-1} und einer Kompressionstiefe von mindestens 5 cm, gefolgt von 2 Beatmungen, starten sollte, solange es sich nicht um einen Atemstillstand ausgelöst durch Asphyxie, oder eine Reanimation von Säuglingen und Kindern handelt. [38] (s. Abb. 4.)

Ein weiteres Glied in der Rettungskette ist nach der umgehenden Herzdruckmassage eine frühe automatisierte externe Defibrillation (AED). Hierunter versteht man die Abgabe einer definierten Menge elektrischer Energie (E) über Elektroden auf einen Patienten, um ungerichtete Erregungen im Reizleitungssystem des Herzens zu koordinieren und wieder in einen Sinusrhythmus zu überführen. Defibrillationswürdige Rhythmusstörungen sind das Kammerflimmern, Kammerflattern oder die pulslose ventrikuläre Tachykardie. Bis vor einigen Jahren war die elektrische Defibrillation nur medizinischem Fachpersonal vorbehalten. Durch konsequente Weiterentwicklung neuer automatisierter Geräte, die defibrillationsförmige Rhythmusstörungen erkennen können, wird auch eine Anwendung durch Laien möglich. Sogenannte AED`s sind in einigen öffentlichen Gebäuden und Verkehrsmitteln bereits vorhanden. Zur optimalen Versorgung ist jedoch eine flächendeckende Stationierung weiter anzustreben. Hierdurch wird eine frühe Rhythmuskontrolle sowie ggf. Defibrillation während der Basisreanimationsmaßnahmen durch den Ersthelfer ermöglicht und die Überlebensraten statistisch nahezu verdoppelt. [49]

Die Postreanimationsphase bildet das letzte wichtige Glied in der Rettungskette. Von ihr ist letztendlich die weitere Prognose und das Überleben des frisch reanimierten Patienten abhängig. Sie beinhaltet alle weiteren intensivmedizinischen innerklinischen Maßnahmen. Die Klinikletalität ist mit 50-70 % der Patienten recht hoch und wird wahrscheinlich insbesondere durch Behandlungsunterschiede in diesem Stadium verursacht. Eine weitere Erforschung der pathophysiologischen Ursachen des sogenannten Postreanimationssyndroms, welches Aufgrund einer generalisierten Aktivierung von Entzündungsreaktionen nach Reperfusion die Mortalität erhöht, ist damit weiterhin nö-

tig. Eine weiterführende zielgerichtete intensivmedizinische Therapie könnte somit die Gesamtprognose letztendlich verbessern. [50,51,52]

2.8 Die erweiterte kardiopulmonale Reanimation

Unter erweiterten Reanimationsmaßnahmen (ALS) versteht man alle weiterführenden Massnahmen, die durch medizinisches Fachpersonal nach deren Übernahme des Patienten zur Sicherung und Stabilisierung der Vitalfunktionen bis zum Transport in eine geeignete Zielklinik durchgeführt werden. (s. Abb. 6)

Erfolgt beim BLS eine Mund-zu-Mund oder Masken-Beatmung mit Raumluft ($\text{FiO}_2 = 0,21$), so wird die Masken-Beatmung beim ALS über ein am Beatmungsbeutel angeschlossenes Reservoir mit Zufuhr von reinem Sauerstoff ($\text{FiO}_2 = 1$) durchgeführt. Die Beatmung eines nicht nüchternen Patienten über einen ungesicherten Atemweg ist auch für Geübte schwierig und birgt gewisse Gefahren. So führt eine nicht präzise sitzende Beatmungsmaske zur Leckage und somit Hypoventilation des Patienten. Erfolgt keine erneute Korrektur der Maskenposition, Reklination oder die Zuhilfenahme eines Guedeltubus zur Optimierung der Beatmungssituation, wird meist mit zu hohen Beatmungsdrücken und Volumina versucht eine Beatmung aufrechtzuhalten. Dies kann zu einer Luftinsufflation in den Magen und bei entsprechender Überblähung zu einer Aspiration führen. [53,54,55] Um eine unerwünschte Überblähung des Magens zu verhindern und eine kurze Inspirationszeit während der Thoraxkompressionen zu ermöglichen, sollten relativ kleine Beatmungsvolumina von 500-600 ml mit einem FiO_2 von 1 gewählt werden. [56] Der im Jahr 1961 publizierte und noch in vielen Lehrbüchern unter Atemwegsmanagement beschriebene Krikoiddruck oder auch Handgriff nach Sellick genannt, der eine Aspiration von Mageninhalt in die Lungen bei nicht nüchternen Patienten und Ileuseinleitungen vorbeugen sollte, wird heute nicht mehr empfohlen. [57] Die Vorstellung beruhte darauf, dass aufgrund der anatomisch bedingten Nähe von Trachea und Ösophagus, ein auf den Schildknorpel in Richtung der Halswirbelsäule ausgeübter Druck einen suffizienten Verschluss des Ösophagus gewährleisten würde. Eine klinische Wirksamkeit dieser Annahme konnte in der Praxis jedoch nie bewiesen werden. Im Gegenteil, falsch angewendet kann er sogar Erbrechen provozieren. Zudem erschwert eine Kompression des Schildknorpels (Cartilago thyroidea) die Übersicht und damit die Durchführbarkeit einer Intubation und kann so in Notfallsituationen insbeson-

dere bei weniger erfahrenen Ärzten zu einer Fehlintonation führen. [58,59] Die orale Intubation mittels eines Endotrachealtubus ist immer noch die beste Methode einer suffizienten Sicherung ungeschützter Atemwege. Jedoch sollte sie nur durch einen in der Anwendung geübten und erfahrenen Arzt vorgenommen werden. Potentielle Komplikationen infolge einer ösophagealen Fehlintonation und dadurch entstandene Kollateralschäden (6-17 %) durch nicht erfahrene Anwender, sollten unbedingt vermieden werden. [60,61] Da die endotracheale Intubation in Studien keinen signifikanten Überlebensvorteil vor anderen Beatmungshilfen zeigen konnte, stellen supraglottische Atemwegshilfen durch ihre einfache Handhabung eine gute Alternative dar. [62,63]

Auch professionelle Helfer erreichen unter Reanimationsbedingungen nicht immer die empfohlenen Frequenzen für Thoraxkompressionen und nicht selten wird während bis zu 50 % der Reanimationszeit überhaupt keine Thoraxkompression durchgeführt. [64] Daher ist es umso wichtiger, die Zeit, in denen keine Komprimierung des Brustkorbes durchgeführt werden kann, so kurz wie möglich zu halten.

Die zu einer Intubation notwendige Laryngoskopie sollte grundsätzlich unter laufenden Thoraxkompressionen durchgeführt werden, lediglich zur Platzierung und Fixierung des Endobronchialtubus sollten diese für maximal 10 Sekunden unterbrochen werden. Kann in dieser Zeit kein Tubus platziert werden, müssen die Thoraxkompressionen unverzüglich wieder aufgenommen werden, da eine Intubation auch noch nach erfolgreicher Reanimation erfolgen kann. Nach erfolgreicher Intubation wird die Beatmung mit einer Atemfrequenz (AF) von 10 min^{-1} bei kontinuierlichen Thoraxkompressionen von 100 min^{-1} durchgeführt. Ein sicheres Zeichen für eine erfolgreich durchgeführte Intubation ist die intraorale visuelle Verlaufskontrolle des Tubus durch die Stimmbänder. Da diese in Notfallsituationen besonders erschwert sein kann, sollte neben der eher unsicheren Auskultation des Atemgeräuschs, eine CO_2 -Messung mittels Kapnographie der expirierten Luft über mehrere Minuten erfolgen. Gegenüber der kontinuierlichen numerischen Kapnographie hat die graphische Darstellung der CO_2 -Kurve die höchste Sensivität und Spezifität zur Kontrolle einer erfolgreichen Intubation. Trotz korrekter Intubation kann es durch die Reanimationsmaßnahmen oder ein Low-output-Syndrom infolge eines reduzierten Herzzeitvolumen (HZV) zur eingeschränkten pulmonalen Perfusion und damit zu erniedrigten endexpiratorischer Kohlenstoffdioxidkonzentration (ETCO_2) kommen, die eine sichere Verifikation erschweren kann. [65,66]

Wird durch das angeschlossene EKG ein defibrillationswürdiger Herzrhythmus erkannt, sollte der erste Schock bei Erwachsenen mit einer biphasischen Energie von 120-200 J abgegeben werden. Eine biphasische Defibrillation sollte immer der monophasischen vorgezogen werden, da sie bereits bei der Einschocktherapie ihre maximale Energie erzielt und eine unnötige Traumatisierung des Myokards verhindert. Bleibt die Schocktherapie erfolglos, werden die Reanimationsmaßnahmen durch Thoraxkompressionen laut Algorithmus bis zur nächsten Defibrillation weitergeführt, um Unterbrechungen zu minimieren und den koronaren Perfusionsdruck weiterhin aufrecht zu erhalten. (s. Abb. 6) Eine weitere Defibrillation sollte mit der maximal einstellbaren Energie, die je nach Gerätetyp 200-360 J betragen kann, ausgeführt werden. Eine Dreischocktherapie wird nur noch bei einem am Monitor beobachteten Kammerflimmern und einsatzbereitem Defibrillator empfohlen. Verläuft eine Defibrillation erfolgreich, werden die Thoraxkompressionen für mindestens zwei Minuten fortgesetzt ohne den Spontankreislauf zu kontrollieren, da auch bei einem EKG-Rhythmus immer noch von einer insuffizienten myokardialen Pumpleistung ausgegangen werden muß. [67,68]

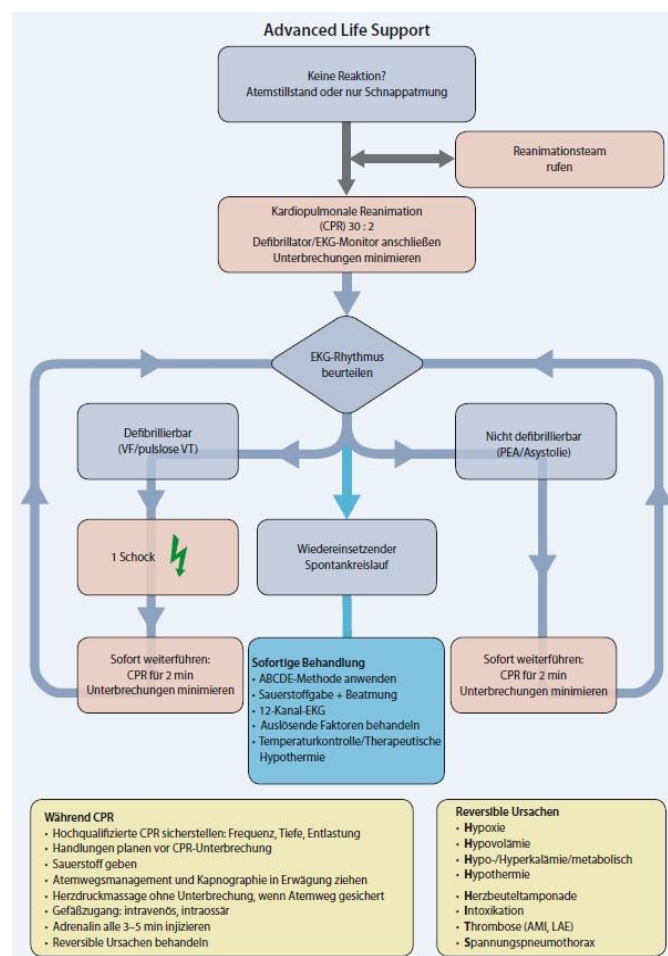


Abb. 6 erweiterte Reanimationsmaßnahmen (ALS)

2.9 *Medikamentöse Therapie unter der kardiopulmonalen Reanimation*

Die Kreislaufregulation des Menschen ist sehr komplex. Darunter versteht man alle Regulationsmechanismen zur Anpassung der Organdurchblutung und ihrer hämodynamischen Größen wie Herzzeitvolumen, arteriellen Blutdruck, Stömungswiderständen und Blutvolumen. Sie läuft zwischen Ruhebedingungen und extremen Belastungen innerhalb physiologischer Grenzen ab und ist ständig auf Informationen durch veränderte Umgebungsbedingungen angewiesen. Änderungen des arteriellen Blutdruckes werden durch spezifische Meßfühler, Presso- oder Barorezeptoren, die sich im Aortenbogen und im Karotissinus befinden, an übergeordnete zentrale und autonome Kreislaufzentren im Hirnstamm und den Hirnnervenkernen 3-12 weitergegeben. Diese sind dann für die weiteren neurogenen und humoralen Steuerungsvorgänge, wie Änderung des Schlagvolumens (SV), der Herzfrequenz (HF) oder des peripheren Widerstandes (SVR) über entsprechende Stellglieder verantwortlich. Endogene Katecholamine, wie Adrenalin und Noradrenalin, übernehmen letztendlich auf Transmitter-Rezeptorebene die Stimulation der Adrenozeptoren. Sie führen über entsprechende α - und β -Rezeptoren bei drohendem Kreislaufversagen oder Schock zu einer Vasokonstriktion mit Steigerung der Herzkraft und Herzfrequenz und damit letztendlich zu einem Blutdruckanstieg. Neben dieser kurzfristigen Blutdruckeinstellung gibt es auch längerfristige Blutdruckregulationen, die auf Veränderungen des Blutvolumens und der Gefäßkapazität beruhen und durch Aldosteron, Angiotensin, Atriopeptin (atriales natriuretisches Peptid = ANP) und Vasopressin (antidiuretisches Peptid = ADH oder Adiuretin) gesteuert werden.

Die besonderen hämodynamischen Effekte der Katecholamine sind bereits seit dem 19. Jahrhundert bekannt und ihre Wirkung auf das Herz und den Blutdruck wurden schon in vielen Tiermodellen untersucht und diskutiert. Die Grundlage für die heute noch gültigen medikamentösen Therapierichtlinien basieren auf den Untersuchungen der Effekte von Adrenalin und anderen adrenergen Substanzen im Rahmen einer Reanimation durch Redding und Pearson im Jahr 1963. [69,70] Da Katecholamine aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften nur kurz wirksam und oral unwirksam sind, sollte eine medikamentöse Therapie während einer kardiopulmonalen Reanimation durch einen gut liegenden und fixierten intravenösen Venenzugang erfolgen. Wenn es aufgrund der während eines Kreislaufstillstandes bestehenden Zentralisierung nicht mehr möglich sein sollte eine periphere Vene zu punktieren, würde man durch Mehrfachpunktionen zu viel Zeit verlieren. In diesem Fall wird ein intraossärer (i.o.) Zugang

mit speziellen manuellen oder automatischen Punktionssets, bevorzugt an der proximalen Tibia, empfohlen. Die intraossären Medikamenten- und Flüssigkeitsgaben sind inzwischen in der Notfallmedizin anerkannte Methoden, insbesondere beim pädiatrischen Notfall. Da die endobronchiale Medikamentenapplikation von Katecholaminen der intravenösen oder intraossären deutlich unterlegen ist, wird von einer Verabreichungsform über einen liegenden Endotrachealtubus abgeraten. [71] Nach jeder Applikation von Medikamenten sollten mindestens 20 ml Elektrolytlösung infundiert werden, damit ein schnellerer und ausreichender Wirkungseintritt gewährleistet ist.

2.9.1 Adrenalin (Suprarenin[®])

Das Medikament Adrenalin, auch als Suprarenin[®] oder Epinephrin bekannt, enthält den Wirkstoff Epinephrinhydrogentartrat sowie die Zusatzstoffe Natriummetabisulfid und Natriumchlorid. Es liegt in wässriger Form als i.v.-Injektionslösung vor. Adrenalin gehört zur Gruppe der Katecholamine, deren Derivate strukturell nah miteinander verwandt sind, da sie als Gemeinsamkeit ein Katechol-(Phenyl)-Ethylamin Grundgerüst aufweisen. Die Biosynthese erfolgt ausgehend von den Aminosäuren L-Tyrosin und L-Phenylalanin über Hydroxylasen zu DOPA und schließlich weiter über eine Decarboxylase zu Dopamin. Dopamin wird seinerseits durch eine weitere Hydroxylase zu Noradrenalin umgewandelt und durch eine Methyltransferase entsteht letztendlich Adrenalin. [72] Adrenalin ist ein Neurotransmitter des adrenergen Systems, dessen Wirkung und Funktion sich über den Sympathikus entfaltet. Als Streßhormon bekannt, wird Adrenalin im Nebennierenmark, dem chromaffinen Gewebe und in den Paraganglien des Sympathikus bei entsprechenden körperlichen oder psychischen Belastungen (Streß) gebildet und von dort in die Blutbahn ausgeschüttet. Vergleicht man die Konzentrationen von Adrenalin im Plasma unter physiologischen Kreislaufverhältnissen mit jenen bei chronischem Stress oder akut maximaler Belastung während einer Reanimation, so können diese um den Faktor 300 bis 1000 gegenüber dem Ruhewert erhöht sein. [73] Ursache ist eine durch Baro- und Chemorezeptoren vermittelte Ausschüttung von sympathikoadrenergen Hormonen unter der durch den Blutdruckabfall bedingten Hypoxie und Azidose. Über α -Rezeptoren führt Adrenalin als direkt wirkendes Sympathomimetikum zur Vasokonstriktion der arteriellen Widerstandsgefäße sowie der venösen Kapazitätsgefäße. Eine Erhöhung des peripheren Widerstandes und Blutdruckes verursacht

so eine Umverteilung des Blutvolumens zu Gunsten der lebenswichtigen Organe wie Herz und Gehirn. An den β_1 -Rezeptoren des Herzens wirkt Adrenalin zudem positiv chrono-, bathmo- und inotrop. Der β -mimetische Effekt bedingt einen erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch. Unter der Reanimation führt er zu ventrikulären Rhythmusstörungen und Herzversagen und ist daher eher umstritten. Adrenalin wird schnell enzymatisch abgebaut und ist deshalb nur sehr kurz wirksam. Hohe Dosierungen (5 mg je Injektion alle 3-5 Minuten) konnten keinen Überlebensvorteil gegenüber niedrigen (1 mg je Injektion alle 3-5 Minuten) zeigen. [74]

Aufgrund von Expertenmeinungen wird Adrenalin daher als Mittel der Wahl beim Kreislaufstillstand während der kardiopulmonalen Reanimation alle 3-5 Minuten in einer Konzentration von 1 mg beim Erwachsenen empfohlen. (s. Abb. 6)

2.9.2 Vasopressin, Arginin-Vasopressin (Pitressin®)

Vasopressin (Arginin-Vasopressin = AVP) ist ein körpereigenes Nonapeptid-Hormon und wird Aufgrund seiner osmoregulatorischen Eigenschaften und Wirkung an den Sammelrohren der Niere als antidiuretisches Hormon (ADH) oder Adiuretin bezeichnet. Außer diesen antidiuretischen Eigenschaften, die schon lange bekannt sind und sich seit Jahrzehnten erfolgreich in der Behandlung von Diabetes insipidus bewährt haben, besitzt es auch eine vasopressorische Komponente, die Grundlage aktueller Forschungen ist. Strukturell besteht Vasopressin aus neun Aminosäuren, davon bilden sechs Aminosäuren einen Ring, der durch eine Disulfidbrücke zwischen den Cystein-Gruppen an Position eins und sechs geschlossen wird. Die biologische Aktivität des Hormons Vasopressin ist von dieser Disulfidbrücke abhängig. Im Nucleus supraopticus und den paraventriculären Kerngebieten des Hypothalamus gebildet, wird Vasopressin nach Bindung an das Transportprotein Neurophysin über den Tractus supraopticus paraventricularis axonal zu den Nervenendigungen im Hypophysenhinterlappen transportiert, um dort in Granula gespeichert zu werden. Die Freisetzung des Vasopressins aus dem Hypophysenhinterlappen durch Exozytose in das umgebende Kapillarsystem ist sehr komplex. [75,76] Dehnungsrezeptoren im rechten Vorhof und in den Pulmonalarterien sowie Barorezeptoren im Carotissinus, sind verantwortlich für eine Vasopressin-freisetzung über eine osmotische Aktivierung. Eine erhöhte Osmolarität der extrazellulären Flüssigkeit, schwere Hypovolämie und Hypotension sind somit verantwortlich für

eine Ausschüttung von Vasopressin in den Kreislauf. [75,77] Nicht osmotisch wird Vasopressin durch Hormone wie Dopamin, Histamin, Angiotensin II oder durch Hyperkapnie und Azidose freigesetzt. Unabhängig von Veränderungen des Blutdrucks und der Plasmaosmolarität konnte man in tierexperimentellen Versuchen eine Stimulation der Vasopressinausschüttung durch Endotoxine nachweisen. Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit der Wirksamkeit von Vasopressin bei der Behandlung von Patienten mit schwerster Sepsis und den fortgeschrittenen refraktären vasodilatorischen septischen Schockzuständen. [144] Die periphere Wirkung von Vasopressin wird durch spezifische V_1 - V_3 Rezeptoren, die in Abhängigkeit vom jeweiligen Gewebetyp in unterschiedlicher Dichte vorliegen, erzielt. Die V_1 -rezeptorgekoppelte Aktivierung des Phospholipase C-Systems führt zu einer vermehrten Kalzium (Ca^{2+})-Ausschüttung aus den intrazellulären Depots und ist so verantwortlich für den vasokonstriktorischen Effekt an der glatten Muskulatur von Blutgefäßen. [77,78,79] Die antidiuretischen Eigenschaften des Vasopressins sind durch V_2 -Rezeptoren in den basolateralen Membranen der Nierentubuluszellen bedingt. Eine Aktivierung der Adenylatzyklase fördert die Wasserpermeabilität durch Umverteilung des Aquaporin 2 aus den cytoplasmatischen Vesikeln in die apikale Epithelmembran und steigert somit das intravaskuläre Volumen. [80,81] Die im Hypophysenvorderlappen lokalisierten V_3 -Rezeptoren fördern die Ausschüttung von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon = Corticotropin) welches die Produktion von Kortisol in den Nebennierenrinden erhöht. [77] V_3 -Rezeptoren auf den pankreatischen Inselzellen werden für eine erhöhte Insulinsekretion verantwortlich gemacht.

Tierexperimentelle Studien der letzten Jahre zeigten, dass eine Applikation von Vasopressin gegenüber Adrenalin unter Reanimationsbedingungen nach einem Herz-Kreislaufstillstand zu einer gesteigerten Organperfusion und Erhöhung des koronaren Perfusionsdruckes führt und damit eine Voraussetzung für eine erfolgreiche Wiederbelebung darstellt. [82,83,84,119,123]

Sollte man mit Adrenalin während einer Reanimation keinen Spontankreislauf erzielen können, so kann laut ERC die Applikation von 40 internationalen Einheiten (IE) Vasopressin erwogen werden. [38,39]

2.9.3 Die Antiarrhythmika Lidocain und Amiodaron (Cordarex®)

Der Einsatz von Antiarrhythmika sollte innerhalb einer Reanimation nach Expertenmeinung grundsätzlich zurückhaltend gehandhabt werden. Jedoch gibt es Situationen bei denen eine antiarrhythmische Therapie von großer Bedeutung sein kann. War bisher das Lokalanästhetikum Lidocain, ein Klasse 1B Antiarrhythmikum, das Mittel der Wahl bei defibrillationsrefraktärem Kammerflimmern und pulsloser Kammertachykardie, so wird seit 2010 das Klasse 2B Antiarrhythmikum Amiodaron (Cordarex®), aufgrund seiner besseren linksventrikulären myokardialen Eigenschaften empfohlen. Amiodaron zeigte gegenüber Lidocain in einer präklinisch durchgeführten Studie, bei adrenalin- und defibrillationsrefraktärem Kreislaufstillstand einen deutlichen Überlebensvorteil. [85]

Dennoch sollte Amiodaron erst nach dem dritten erfolglosen Defibrillationsversuch, bei therapieresistentem Kammerflimmern oder Kammertachykardie bei Erwachsenen mit einer Initialdosis von 300 mg und einer Repetitionsdosis von 150 mg i.v., angewendet werden. Voraussetzung ist eine zuvor fachgerecht durchgeführte Basisreanimation und ein leitlinienkonformes Atemwegsmanagement.

2.9.4 Natriumhydrogencarbonat

Von einer blinden Pufferung mit Natriumhydrogencarbonat während einer Reanimation wird abgeraten, da die entstehende Kohlensäure (H_2CO_3) bei einem gestörten Ventilations- und Perfusionsverhältnis der Lunge nicht als CO_2 abgeatmet werden kann und unter anaeroben Stoffwechsel hierdurch vermehrt Laktat gebildet wird. Die Anwendung von Natriumhydrogencarbonat sollte während der Reanimation nur bei berechtigter Indikation wie zu Beispiel bei Vergiftungen mit trizyklischen Antidepressiva, metabolischer Azidose und exzessiver Hyperkaliämie erwogen werden. [86,87]

3 *Fragestellung*

3.1 *Hintergrund zur Fragestellung*

Der Kreislaufstillstand durch Asphyxie ist grundlegend von dem durch Kammerflimmern zu unterscheiden, da beiden eine unterschiedliche Pathogenese vorausgeht. Tritt der elektrische Stillstand bei Kammerflimmern aus völligem Wohlbefinden heraus auf, so befindet sich der Körper nach einem asphyktischen Kreislaufstillstand seit mindestens 6-20 Minuten in einem ungewöhnlichen Belastungszustand. Die vorausgegangene inadäquate Sauerstoffversorgung und die dadurch entstandene Hypoxie mit respiratorischer Azidose erfordern einen schnellen Einsatz erweiterter Reanimationsmaßnahmen (ALS). Aufgrund der unterschiedlichen Pathophysiologie des Kreislaufstillstandes kann man daher davon ausgehen, dass auch die unter den erweiterten Reanimationsmaßnahmen verwendeten Medikamente anders wirken. Eine Reihe von Untersuchungen konnte zeigen, dass die Standardmedikation mit Adrenalin nicht mit einem Überleben bei der kardiopulmonalen Reanimation nach kardial bedingtem Herz-Kreislaufstillstand korreliert. Das alternativ verwendete Medikament Vasopressin erhöhte in Tierversuchen den myokardialen und zerebralen Blutfluß während einer kardiopulmonalen Reanimation besser als Adrenalin. Vasopressin zeigte darüber hinaus in klinischen Studien einen positiven Einfluß auf das Wiedererlangen eines spontanen Kreislaufs und das 24-Stunden Überleben. [119,124] Obwohl sich schon in vorausgegangenen Studien die Anwendung von Vasopressin bei Kammerflimmern oder pulsloser elektrischer Aktivität gegenüber Adrenalin als vorteilhaft erwies, ist noch sehr wenig über die Wirkung von Vasopressin im Vergleich zu Adrenalin bei einem asphyktischen Herz-Kreislaufstillstand bekannt. [123]

3.2 *Fragestellung*

Im Rahmen dieser tierexperimentell durchgeführten Studie soll die Wirksamkeit der Vasopressoren Adrenalin und Arginin-Vasopressin als Monosubstanzen sowie deren Kombination in verschiedenen Dosierungen dargestellt werden. Zudem soll die Auswirkung auf den koronaren Perfusionsdruck und das Wiedererlangen eines spontanen

Kreislaufs anhand eines simulierten asphyktischen Kreislaufstillstandes an erwachsenen Schweinen gezeigt werden.

4 *Material und Methoden*

4.1 *Historie der Etablierung von Tierversuchen in Medizin und Forschung*

Als Tierversuche bezeichnet man wissenschaftliche Experimente an lebenden Tieren, mit dem Ziel der Erforschung, Entwicklung und Kontrolle von Heilmethoden. Ihre Durchführung ist bereits durch Berichte aus dem Altertum belegt. (s. Abb. 7) Aus römischer Zeit existieren Überlieferungen, dass medizinische Gelehrte jener Zeit, im Interesse von Lehre, Aufklärung und Ausbildung, vor Ihren Zuhörerschaften operative Eingriffe an lebenden Tieren vornahmen. Im Gegensatz dazu wurden im antiken Griechenland Tierversuche als nicht statthaft beurteilt. Die innerhalb der medizinischen Wissenschaft bis ins 17. Jahrhundert allgemein eher abneigende Haltung gegenüber Tierversuchen rührte zum einen daher, dass man dem Fortschrittsgedanken und der wissenschaftlichen Innovation eher skeptisch gegenüberstand und zum anderen dass man diese Art von Experimenten als eines Arztes nicht angemessen ansah. Im 18. Jahrhundert wurden Tierversuche aus moralischen Gründen mit dem Hinweis auf die damit verbundene Grausamkeit weiterhin völlig abgelehnt. Hinzu kam, dass Medikamente zur Erzeugung einer Betäubung (Anästhetika) erst im Verlauf des 19. Jahrhunderts sukzessive entwickelt wurden und schliesslich etablierten, womit ebenfalls ein rapider Anstieg an experimentellen Tierversuchen einherging. Schnell erkannte man, dass Tierversuche zur Erforschung, Entwicklung und Überprüfung neuer Medikamente vor deren Einsatz am Menschen Vorteile bezüglich des Sicherheitsprofils mit sich brachten. Daher sind Tierversuche vor der Freigabe neuer Arzneimittel häufig gesetzlich vorgeschrieben.

Innerhalb der Europäischen Union, also auch in der Bundesrepublik Deutschland, sind Tierversuche auf der Grundlage des Tierschutzgesetzes nach § 7-9 seit dem 24. Juli 1972 in seiner ursprünglichen Fassung rechtlich genau definiert. [88] So werden Tiere nach §1 des Tierschutzgesetzes als „Mitgeschöpfe“ bezeichnet. Experimente an lebenden Tieren dürfen nur in fest geregelter gesetzlichem Rahmen sowie nach detaillierter Prüfung und erteilter Erlaubnis in wissenschaftlichen Einrichtungen mit entsprechendem Fachpersonal und unter Aufsicht eines wissenschaftlichen Leiters durchgeführt werden. Die Befolgung und Einhaltung der gesetzlichen Vorschriften wird durch die zuständigen Landesbehörden kontrolliert. [88]

Die Zahl der Tierversuche weist in den letzten Jahren eine stark rückläufige Tendenz auf, ursächlich bedingt durch den enormen Fortschritt der Computertechnik, welche mittlerweile die Darstellung komplexer lebensechter Simulationen erlaubt. Desweiteren besteht die Möglichkeit, organische Vorgänge ausserhalb des lebenden Organismus mittels In-vitro-Verfahren zu testen und zu beurteilen. Die fortschreitende Entwicklung im molekular- und mikrobiologischen Bereich und das Bestehen von Datenbanken über bereits durchgeführte Experimente, konnten so die Anzahl der tierexperimentellen Versuche am lebenden Tier minimieren. Allerdings können Tierversuche bis heute nicht völlig ersetzt werden. Experimentelle Simulationen und organische Versuche ausserhalb des lebenden Organismus können das Komplexum des menschlichen Organismus nicht realitätsgetreu imitieren und dienen daher lediglich als Ergänzung. Trotz der kritisch ethischen Komponente ist es momentan in vielen Bereichen noch unerlässlich, dass Aufgrund der bestehenden Ähnlichkeit von Tier und Mensch, Tierversuche nach wie vor von bedeutender Relevanz sind. Die Recherchen von Löscher und Marquart zeigten, dass sich die Ergebnisse von Versuchen am Tiermodell zu grossen Teilen auf den Menschen übertragen lassen. [89]

In der Entwicklung neuer Medizinprodukte und Medikamente ermöglichen Tierversuche eine gründliche Nutzen-Risiko-Abschätzung, da mindestens 60 % der möglichen unerwünschten Reaktionen absehbar sind. [89] In der Erforschung des kardiovaskulären Systems des Menschen ist die klinische Übertragbarkeit tierexperimenteller Ergebnisse stark abhängig von der Art des eingesetzten Versuchstiers. Es wird immer, wie auch in den dieser Arbeit zugrundeliegenden Versuchen, ein Kreislaufmodell angestrebt, das mit dem menschlichen System möglichst vergleichbar ist.



Abb. 7 Galen als Vivisektor

4.2 Tiermodell Schwein

Das Schwein ist dem Menschen in Anatomie und Physiologie sehr ähnlich. Daher werden Versuche im Bereich des kardiovaskulären Systems, so auch der kardiopulmonalen Reanimation, gerne am Tiermodell Hausschwein (*Sus scrofa domestica*) durchgeführt. [90] Hinzu kommt, dass das absolute porcine Herzgewicht mit 250 bis 400 g und das relative porcine Herzgewicht mit etwa 0,32 % des Körpergewichts den humanen Verhältnissen entspricht. Dies erleichtert die Übertragung der Versuchsergebnisse auf menschliche Gegebenheiten vor der Durchführung klinischer Studien. [91] Andere Säugetiere, wie beispielsweise der Hund, haben in Relation zum Menschen stark abweichende relative Herzgewichte. Im Falle des Schäferhundes ist das relative Herzgewicht z.B. mit 0,75 % des Körpergewichts gegenüber dem des Menschen deutlich erhöht. [92] Bei Tieren mit hohem Energie- und Sauerstoffbedarf zeigen sich zudem gehäuft koronare Kollateralkreisläufe. Der Hund als ausdauernder Läufer weist daher zwischen rechtem und linkem Herzen solche Umgehungskreisläufe und Nebengefäße auf. [93] Aufgrund der deutlichen Unterschiede bedeutender kardiologischer Parameter, wie beispielsweise myokardialer Perfusion und Hämodynamik, sind Hunde als Versuchstiere nur eingeschränkt geeignet. Weiter zeigten Studien an verschiedenen Hunderrassen das Vorkommen von angeborenen anatomischen Abweichungen des Hundethorax, was eine Vergleichbarkeit von Studien untereinander erschweren würde. [94]

Diese exemplarisch am Hund dargelegten anatomischen Besonderheiten zeigen, dass das Hausschwein als Versuchstier anderen Säugetieren vorgezogen werden sollte. Auch die elektrochemische Signalübertragung im Nervensystem von Schweinen ist mit der humanen Elektrophysiologie besser vergleichbar wie z.B. aus einer experimentellen Studie mit Herzschrittmachern hervorgeht. [95] Ein weiterer Vorteil ist der dem Menschen sehr ähnliche Körperbau, trotz deutlich unterschiedlicher Physiognomie. So können die in den Richtlinien zur Wiederbelebung festgelegten Druckpunkte bei der kardiopulmonalen Reanimation gut auf das Schwein übertragen werden. Scharper et al. [93] konnten des Weiteren zeigen, dass es sich bei den porcinen Herzkranzgefäßen um funktionell vaskuläre Endarterien handelt. Es ist daher auch hier - ebenso wie beim Menschen! - dem Schwein nicht möglich, einen Sauerstoffmangel des Herzmuskelgewebes mittels Umverteilung des Blutvolumens (Blood-shift) durch Ausbildung neuer Gefäßverbindungen oder Öffnen von Anastomosen, zu kompensieren. Die Kongruenz der porcinen und humanen Blutversorgung des rechten und linken Herzens mittels Herz-

kranzgefäßen wurde auch in weiteren Studien beschrieben. [96] Hunde verfügen im Gegensatz dazu über viele wichtige myokardiale Anastomosen. [96]

Gegen den Einsatz von Nagetieren in einer Überlebensstudie spricht deren phylogenetisch niedrigere Entwicklungsstufe. [97] Auch Katzen scheiden als Versuchstiere aus, da sie nach einem extern induzierten Kreislaufstillstand und Einsetzen von Kammerflimmern, ohne Reanimationsmaßnahmen einen unerwünschten Spontankreislauf aufweisen können. [98] Zudem sprechen gegen die Verwendung von Kleintieren die ausgeprägten anatomischen Unterschiede und dadurch bedingte Schwierigkeiten bei der kardiopulmonalen Reanimation - nicht zuletzt aufgrund der Schwierigkeiten beim Auffinden der Druckpunkte bei der Thoraxkompression, sowie die Unverträglichkeit von Mehrfachblutentnahmen mit der Homöostase des kleinen Körpers.

Der Einsatz von Tieren zu Versuchszwecken ist immer streng mit ethischen Überlegungen verbunden und sollte nicht einfach kritiklos und unreflektiert vorgenommen werden, auch wenn eine gute Übertragung der Studienergebnisse auf den Menschen ermöglicht würde.

Bei den in den Versuchsreihen meiner Arbeit verwendeten Hausschweinen handelt es sich um ~16 Wochen alte Tiere ohne Vorerkrankungen.

Die Mehrheit der Patienten, die Reanimationsmaßnahmen unterzogen werden müssen, zeigen jedoch eine teils massive kardiovaskuläre oder pulmonale Vorbelastung. Dementsprechend treten in der Realität - anders als im Tierversuch gezeigt werden kann! - auch nicht simulierbare Komplikationen bei der Reanimation auf. Des Weiteren leiden viele kardiopulmonal vorbelastete Patienten auch an den typischen Zivilisationserkrankungen der Industrieländer, wie der Arteriosklerose. Durch die Verkalkung der Herzkranzgefäße ist für eine erfolgreiche Reanimation ein deutlich höherer koronarer Perfusionsdruck nötig. Bei Herzgesunden Patienten genügt hingegen ein geringerer koronarer Perfusionsdruck für eine erfolgreiche Defibrillation. Eine Verkalkung der zentralen und peripheren Gefäße erschwert die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auch in Bezug auf die Wirksamkeit von Vasopressoren. Ebenso beeinflussen körpereigene Rezeptor-Regulationen, als Anpassung an patho- oder pharmakologisch herbeigeführte Veränderungen die Übertragbarkeit von tierexperimentellen Ergebnissen. Eine weitere Beeinträchtigung der Vergleichbarkeit von Untersuchungsergebnissen wird durch unterschiedliche Beschaffenheit von Rezeptorstrukturen, Signalwegen und speziesspezifischen Stoffwechselmechanismen hervorgerufen. Auch Kompensationsme-

chanismen des menschlichen Organismus auf intern oder extern herbeigeführte Pathologica, wie beispielsweise mit der Neugestaltung von Rezeptor-Regulationsprozessen, können die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Tierversuchen auf den Menschen beeinflussen. Nicht zuletzt bestehen zwischen porcinem und menschlichem Organismus neben Gemeinsamkeiten auch Unterschiede in Rezeptoren, Signalkaskaden und Metabolisierung.

Dennoch stellen tierexperimentell ermittelte Ergebnisse fraglos eine wichtige und weiterhin unabdingbare Basis für die Überprüfbarkeit der Wirksamkeit von Reanimations-Techniken und Verfahrens-Leitlinien am Patienten dar. Nur im Tierexperiment lassen sich die für die Untersuchung der kardiopulmonalen Reanimation notwendigen Variablen überprüfen und entsprechend standardisieren, was die Grundlage für nachfolgende klinische Untersuchungen schafft. Trotz der genannten Nachteile, sind Tierversuche an Hausschweinen zur Beantwortung der Fragestellung meiner Arbeit die bestmögliche Wahl und stellen die Basis für die Überprüfbarkeit der Wirksamkeit von Reanimations-Techniken am Patienten dar. Mit Hilfe meines Versuchsmodells ist es möglich, die Variablen, welche für die Untersuchung der kardiopulmonalen-Reanimation notwendig sind, zu standardisieren und so eine Basis für im Anschluss folgende klinische Untersuchungen zu schaffen.

4.3 Vorbereitung und Anästhesie der Versuchstiere

Die Durchführung der im Rahmen meiner Arbeit erforderlichen Versuche wurde bei der Kommission für Tierversuchsangelegenheiten des Österreichischen Bundesministeriums für Wissenschaft und Forschung in Wien beantragt, geprüft und mit der Genehmigungsziffer ***GZ 66.011/3-Pr/4/2000*** genehmigt. Der Umgang mit den als Versuchstieren dienenden Hausschweinen erfolgte streng nach den Richtlinien für tierexperimentelle Forschung der American Heart Association (AHA) vom 11. November 1984 sowie in Übereinstimmung mit den Leitlinien der American Physiological Society (APS). [99,100] Das für diese Studie ausgewählte Forschungslabor (s. Abb. 8) der Medizinischen Fakultät der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck erfüllt den aktuellen Standard der American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC) für tierexperimentelle Einrichtungen. [101] Zudem wurden die Versuchstiere von qualifiziertem Fachpersonal gepflegt und durch Veterinärmediziner überwacht

und kontrolliert. Alle Einrichtungen, der Umgang mit den Versuchstieren, sämtliche Transporte sowie alle mit den Tieren in Kontakt tretenden Personen erfüllten die gesetzlichen Anforderungen, Standards und Richtlinien. Jegliche im Rahmen der Studie am Versuchstier durchgeführte Eingriffe erfolgten unter Narkose, um Ängste, Stress und Schmerzen für das Schwein zu minimieren. Zeigte ein Versuchstier entsprechende Symptome, führte dies unweigerlich zum sofortigen Abbruch des Experiments. Die im Rahmen meiner Versuchsreihe durchgeführten Experimente erfüllten alle den aktuellen Standard und erfolgten konform der Utstein style Richtlinien für tierexperimentelle kardiopulmonale Reanimationsstudien. [102,103]



Abb. 8 Forschungslabor

Die Durchführung des experimentellen Teils meiner Promotionsarbeit fand im Forschungslabor der Abteilung für Anästhesie und Allgemeine Intensivmedizin der medizinischen Fakultät der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck statt. (s. Abb. 8) Dieser randomisierte und kontrollierte Versuch (Studienprotokoll s. Abb. 15) erfolgte an 24 jungen und gesunden tiroler Hausschweinen im Alter von ~16 Wochen. Auf einem naheliegenden Bauernhof für Versuchstierhaltung wurde für eine artgerechte gruppenweise Haltung der Tiere in mit Stroh ausgelegten Holzboxen, bei einer Stalltemperatur von 22 °C und einer relativen Luftfeuchte von 60 % gesorgt. Zu den üblichen Fütterungszei-

ten wurde den Tieren handelsübliches Futter für Mastschweine angeboten. Die Schweine wiesen ein Körpergewicht (KG) zwischen 40 und 50 kg auf. Beide Geschlechter waren zu gleichen Teilen vertreten. Zur Randomisierung der Studie wurden die verfügbaren 24 Versuchstiere zufällig in 4 Gruppen à 6 Schweinen zugeteilt. Die Tiere erhielten alle die gleiche Standardtherapie. Um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit zu erreichen und die Tiere nicht unnötig zu gefährden, wurde in Anlehnung an Richtlinien beim Menschen, eine präoperative Nahrungskarenz bei fortgesetztem Einstreu von Stroh eingehalten. So durften die Schweine ab dem Vorabend des Studientages keine Nahrung mehr zu sich nehmen, bei freiem Zugang zu einer Trinkwasserquelle. Die Prämedikation wurde am Versuchstag 60 Minuten vor dem operativen Eingriff intramuskulär (i.m.) injiziert und bestand aus dem Neuroleptikum Azaperon (Stresnil[®], Janssen-Cilag Pharma, Wien, Österreich) in einer Dosierung von 4 mg/kg KG sowie dem Parasympatholytikum Atropin (Atropinum sulfuricum, Nycomed, Lienz, Österreich) in einer Dosierung von 0,1 mg/kg KG. Im prämedizierten Zustand konnten die Schweine relativ stressfrei und schonend in einem speziellen, vorschriftsgemäß gut belüfteten Tiertransporter mit fahrbaren Einzelkabinen ohne Umwege den 15 minütigen Fahrtweg vom Versuchstierbauernhof in das institutseigene Forschungslabor gebracht werden. Zur Narkoseeinleitung erfolgte nach Eintreffen im Labor die sofortige i.m. Injektion des Anästhetikums Ketazol[®] für Tiere (Ketamin, Schoeller Chemie, Wien, Österreich) in einer Dosierung von 20 mg/kg KG in die Nakenmuskulatur. Noch in der Transportbox liegend, konnte nun die problemlose Anlage und Fixation einer peripheren Venenverweilkanüle Vaso-fix[®] (Braunüle[®], B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) der Größe 17 G (G = Gauge) bzw. 18 G durch Punktion einer Ohrvene erfolgen. Danach wurde vorsichtig die Umlagerung der Schweine aus dem Käfig auf den Operationstisch vorgenommen, um die Intubationsmaßnahmen einleiten zu können. Die Lagerung der Schweine erfolgte veterinärkonform in Rückenlage auf einer Vakuummatratze. Zur Stabilisierung und Vorbeugung lagerungsbedingter Schäden diente ein spezialgefertigtes U-förmiges Holzgestell. Zudem erfolgte eine Fixierung der Vorder- und Hinterläufe an den dafür vorgesehenen Stellen des Operationstisches mit Hilfe gepolsterter Riemen. Nach Abschluß der Lagerungsmaßnahmen wurde über die im Ohr vorhandene periphere Venenverweilkanüle eine intravenöse (i.v.) Narkose der Versuchstiere mit 1-2 mg/kg KG des Sedativums Propofol (PropoFlo[™], Abbott GmbH, Wien, Österreich) sowie einer Injektion von 30 mg des Opioides Piritramid (Dipidolor[®], Janssen-Cilag Pharma GmbH, Wien,

Österreich) eingeleitet. Nun konnte bei bestehender Spontanatmung, die orale Intubation durch einen Endotrachealtubus mit Cuff der Grösse ID 7,5 mm (ID = Innendurchmesser) vom Typ Magill (Mallinckrodt[®], Medical Athlone, Irland) mit Hilfe eines Laryngoskopes und Spatel nach Miller durchgeführt werden. [104] Die korrekte Lage des Tubus wurde durch die direkte Laryngoskopie unter Sicht, auskultatorisch durch ein seitengleiches Atemgeräusch anhand eines Stethoskopes sowie mittels Kapnographie überprüft. Nach erfolgreicher Intubation wurde der Tubus durch eine gepolsterte Mullbinde in seiner Position fixiert und der Cuff über den Cuffdruckmesser Endotest[®] (Rüsch-Care, Telflex Medical GmbH, Kernen, Deutschland) mit 20- 24 cmH₂O geblockt. Die Beatmung der Tiere erfolgte volumenkontrolliert (VCV) durch das Beatmungsgerät Dräger EV-A[®] (Dräger, Lübeck, Deutschland) mit 100 % Sauerstoff (FiO₂ = 1) und einer Atemfrequenz von 15 Atemzügen pro Minute (AF = 15 min⁻¹). Einige Minuten nach der Intubation wurde die Sauerstoffkonzentration in der Atemluft auf 21 % (FiO₂ = 0,21) reduziert. Die anhand von arteriellen Blutgasanalysen ermittelten Kohlenstoffdioxidpartialdrücke (paCO₂) dienten zur Korrektur des Atemzugvolumens (VT), so dass stets ein ausgeglichener Säure-Basen-Haushalt mit einer Normokapnie zwischen 35 und 40 mmHg eingehalten wurde. Die Aufrechterhaltung der Narkose über die Dauer des Experiments erfolgte durch die kontinuierlichen Zufuhr des Sedativums Propofol in einer Dosierung von 6-8 mg/kg KG/h und einer Relaxierung durch das Muskelrelaxans Pancuronium (Pavulon[®], Organon Teknika B.V., Boxtel, Niederlande) in einer Dosierung von 0,2 mg/kg KG/h über Secura FT[®]-Perfusoren (B. Braun, Melsungen, Deutschland). Zur Kompensation des prä- und intraoperativ, als auch in der späteren Postreanimationsphase bestehenden Flüssigkeitsdefizites, wurde den Versuchstieren kontinuierlich über eine volumetrische Infusionspumpe (Infusomat[®], B. Braun, Melsungen, Deutschland) eine Ringer-Infusionslösung mit 6 ml/kg KG/h sowie eine 3 %ige Gelatinelösung mit 4 ml/kg KG/h zugeführt. Über die gesamte Dauer der Vorbereitungs-, Präparations- und Versuchsphase wurden die Vitalparameter der Versuchstiere kontinuierlich beobachtet und aufgezeichnet. Die Messung von peripherer Sauerstoffsättigung (SaO₂), Herzfrequenz (HF), Standard Elektrokardiogramm (EKG) durch die Ableitung II nach Einthoven und des invasiv gemessenen Blutdrucks (IBP), erfolgte durch die Geräte Sirecust 960[®] (Siemens, Erlangen, Deutschland) sowie Servomed[®] (Hellige GmbH, Freiburg, Deutschland). Ein Kapnometer (Multicap[®], Datex, Helsinki, Finnland), das durch Infrarotabsorption die endexpiratorische Kohlenstoffdioxidkonzentration

(ETCO₂) und die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO₂) anzeigte, diente bei Bedarf zur Optimierung der Beatmungsparameter während der Beatmungsphase. Zudem wurde die Narkosetiefe intraoperativ durch Ableitung der Hirnströme über ein Elektroenzephalogramm (EEG), (NeurotracTM, Engström, München, Deutschland) kontrolliert und dokumentiert. Hierfür wurden multiple Goldelektroden invasiv in die Kopfhaut bis zur Schädelkariotte an vordefinierten Stellen eingeführt und fixiert. Zeigten sich intraoperative Parameter für ein Abflachen der Narkosetiefe, wie beispielsweise ein spontaner Anstieg des Blutdrucks oder der Herzfrequenz, oder zeigten sich Veränderungen im EEG, die mit einem Abflachen der Narkose korrelierten, wurde das operative Vorgehen umgehend eingestellt. Damit möglichst zeitnah wieder eine optimale Narkosetiefe erreicht werden konnte, wurden dann gezielt Propofol und Pirithamid intravenös verabreicht, um im Anschluss die Operation fortsetzen zu können. Die Körperkerntemperatur der Versuchstiere wurde über den gesamten Zeitraum des Eingriffes durch eine rektal eingeführte Temperatursonde (Yellow Springs Instrument & Co., Dayton, OH, USA) kontrolliert. Eine konstante Körperkerntemperatur zwischen 38-39 °C konnte intraoperativ nur durch die Umluft erwärmung mittels Anwendung einer speziellen Wärmedecke (3MTM) und einem temperaturgesteuerten Lüfter (3MTM, Bair HuggerTM, Augustine Medical, Eden Prairie, MN, USA) garantiert werden.

4.4 Die operative Vorarbeit

Das chirurgische Vorgehen erfolgte analog zu einer etwaigen beim Menschen durchgeführten Operation, um realitätsgetreue, möglichst gut übertragbare Ergebnisse zu generieren. Das Schwein wurde auf dem Operationstisch in Rückenlage gelagert. Im Anschluss wurden die vier Schweineläufe fixiert. Nach Rasur und sterilem Abwaschen mit einem alkoholfreien Antiseptikum (Braunol[®]-Lösung, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) wurde das entsprechende Operationsgebiet durch sterile OP-Tücher abgedeckt. Mit einem Skalpell erfolgte über einen kleinen Hautschnitt im Leistenbereich rechts der Regio inguinalis, ein operativer Zugang durch stumpfe Präparation mit chirurgischer Präparierschere, Pinzette und einem Wundspreizer. Das Operationsfeld wurde bewusst klein gehalten, um den tierischen Organismus möglichst nur minimal zu belasten. Zur operativen Blutstillung durch Koagulation stand ein elektrischer Kauter (Radiotom 804C[®], Siemens Healthcare AG, Erlangen, Deutschland) zur Verfü-

gung. In Anlehnung an ein operatives Vorgehen beim Menschen, wurden die Arteria und Vena femoralis dargestellt. Mittels Seldinger-Verfahren wurde die Arteria femoralis punktiert und ein 7F-Katheter (Leader Cath[®], Vygon, Écouen, Frankreich) bis in die Aorta descendes eingeführt. So wurde eine kontinuierliche direkte Messung des arteriellen Blutdruckes gewährleistet, zudem konnten in regelmässigen Abständen die erforderlichen arteriellen Blutproben gewonnen werden. Über den gleichen operativen Zugang wurde außerdem eine zentralvenöse 5F-Schleuse (Arrow[®] International, Reading, PA, USA) in die Vena femoralis eingebracht. Diese diente zum Vorschieben eines 5F-Katheters (Leader Cath[®], Vygon, Écouen, Frankreich) bis zum rechten Vorhof. Über diesen Katheter konnte nun die kontinuierliche Messung des rechtsatrialen Drucks (RAP), der dem mittleren zentralen Venendruck (ZVD) entspricht, sowie eine intraoperative Injektion von Medikamenten erfolgen. Weitere operative Zugänge erfolgten in der rechten und linken Halsregion. (s. Abb. 9) Nach Durchführung des Hautschnittes in der rechten und linken Regio colli lateralis wurde nach vorsichtiger und stumpfer chirurgischer Präparation jeweils die Vena jugularis interna und Arteria carotis dargestellt. (s. Abb. 10) In der rechten Regio colli lateralis erfolgte die Punktion der V. jugularis interna und die Anlage einer zentralvenösen 7F-Schleuse (Arrow International, Reading, PA, USA) mittels Seldingertechnik. (s. Abb. 11) Zur Bestimmung und Überwachung der hämodynamischen Druckverhältnisse im rechten Herzen, wurde unter Beobachtung der Druckkurve am Monitor ein 7F-Thermodilutions-Pulmonalarterien-Katheter (131 HF7 Swan-Ganz[®] Thermodilutions-PA-Katheter, Baxter Edwards Laboratories, Irvine, CA, USA) eingeschwemmt und in der A. pulmonalis korrekt positioniert. (s. Abb. 13) Die Präparation der rechten und linken A. carotis diente zur Positionierung von jeweils 4 mm großen Ultraschall-Flussmesssonden (Transonic Flowprobes, Ithaca, New York, USA). Um eine bessere Übertragungsqualität zwischen A. carotis und Flussmesssonde zu gewährleisten, wurde ergänzend herkömmliches Ultraschall-Kontaktgel aufgetragen. (s. Abb. 12)

Um im Sinne eines ethisch vertretbaren Modells zu handeln und eine größtmögliche Überlebenschance der Versuchstiere zu gewährleisten, wurde die Anzahl potentieller Erregereintrittspforten, Schmerzreize sowie die Einschränkungen der Bewegungsfreiheit so gering wie möglich gehalten. Aus diesem Grund wurde auch auf weitere chirurgische Zugänge, Präparationen oder Katheterisierungen verzichtet.

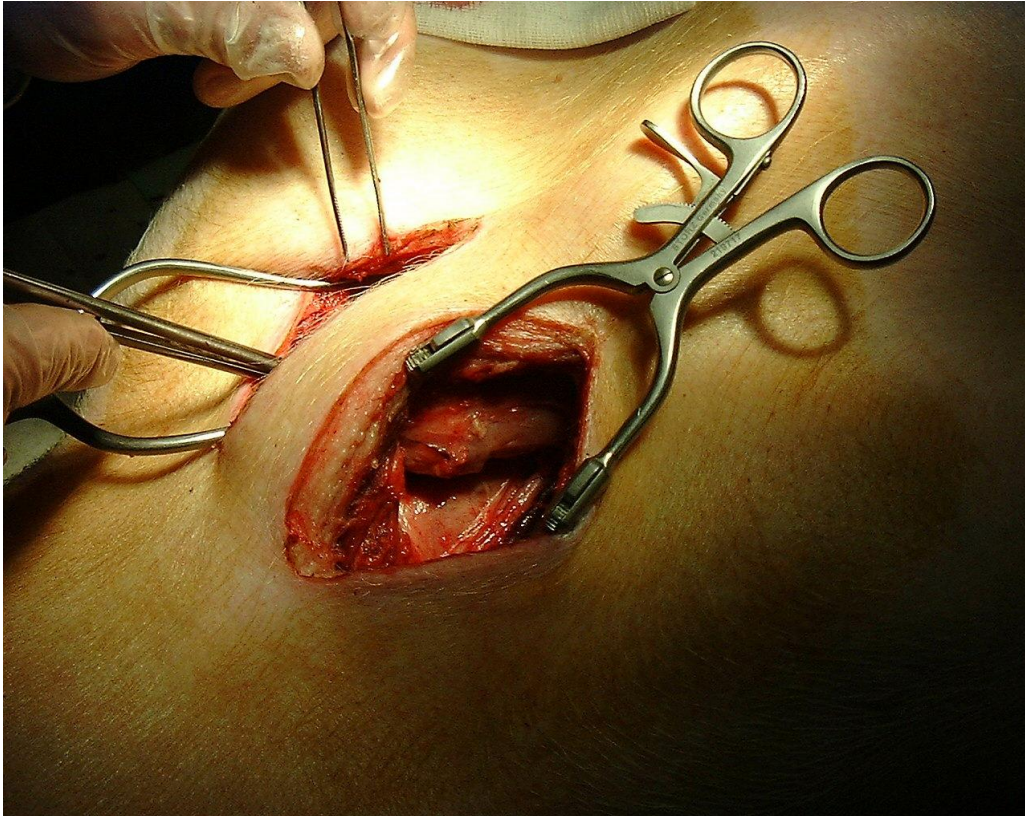


Abb. 9 Präparation der Regio colli lateralis

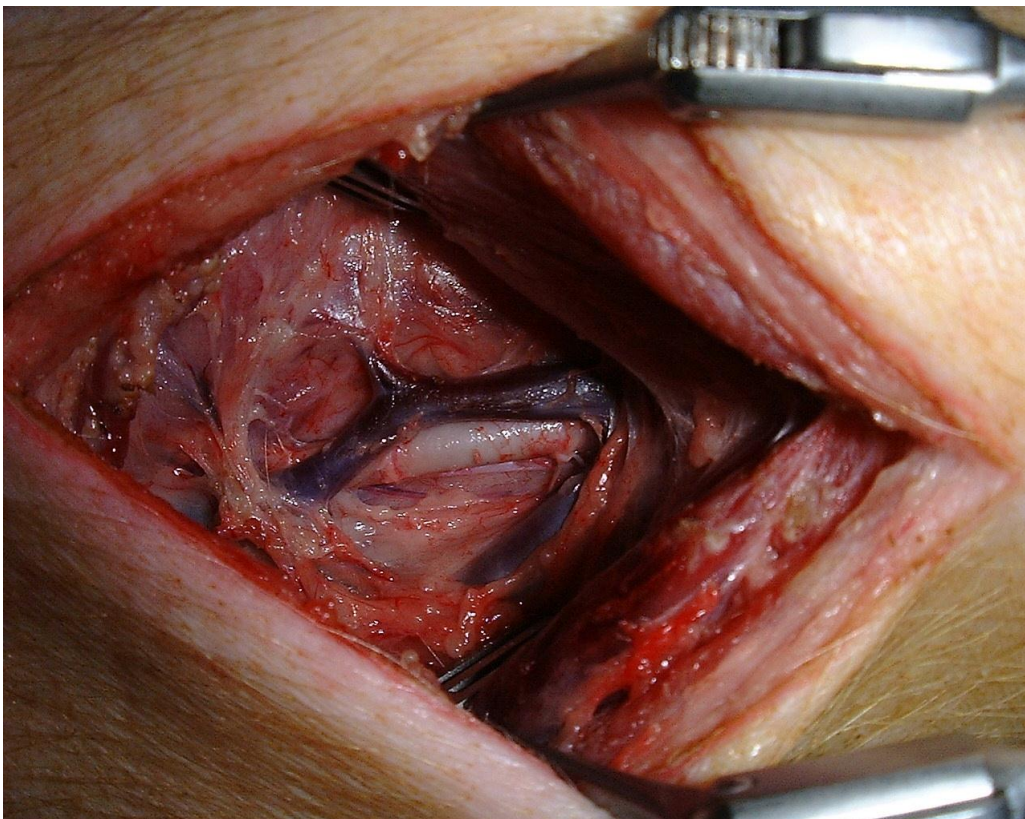


Abb. 10 Freilegung der A. carotis und V. jugularis interna

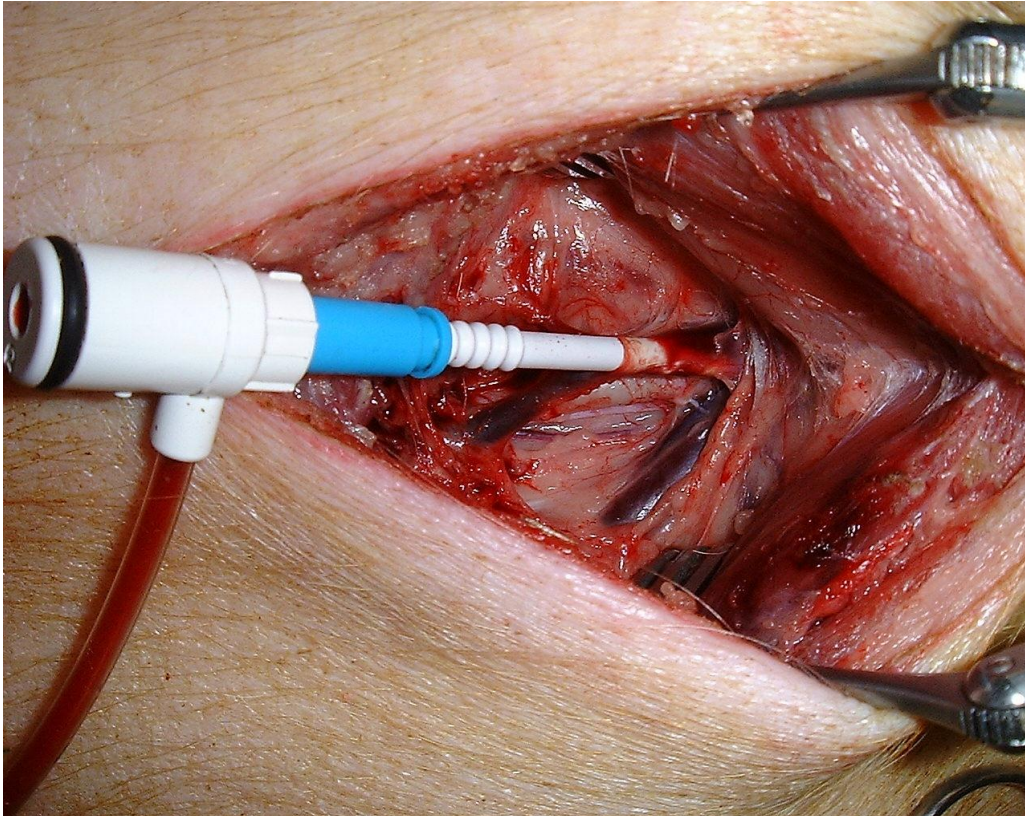


Abb. 11 Eingeführte 7F-Schleuse in die V. jugularis interna

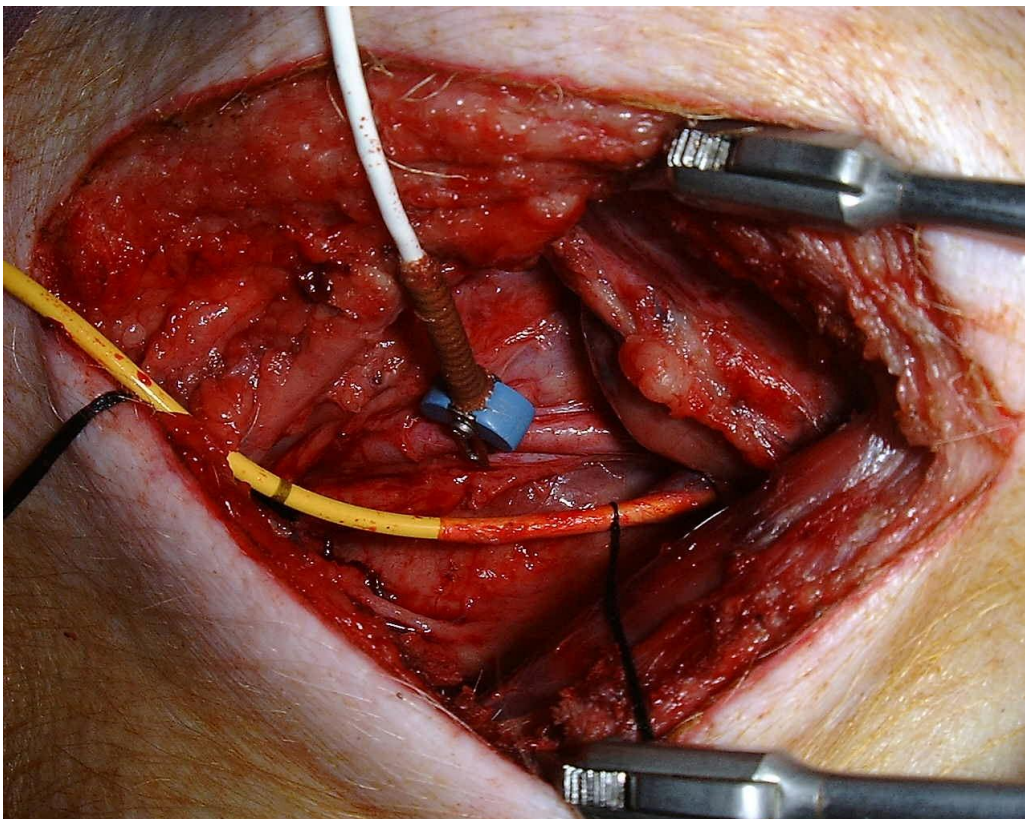


Abb. 12 Positionierung der Flussmesssonde an der A. carotis

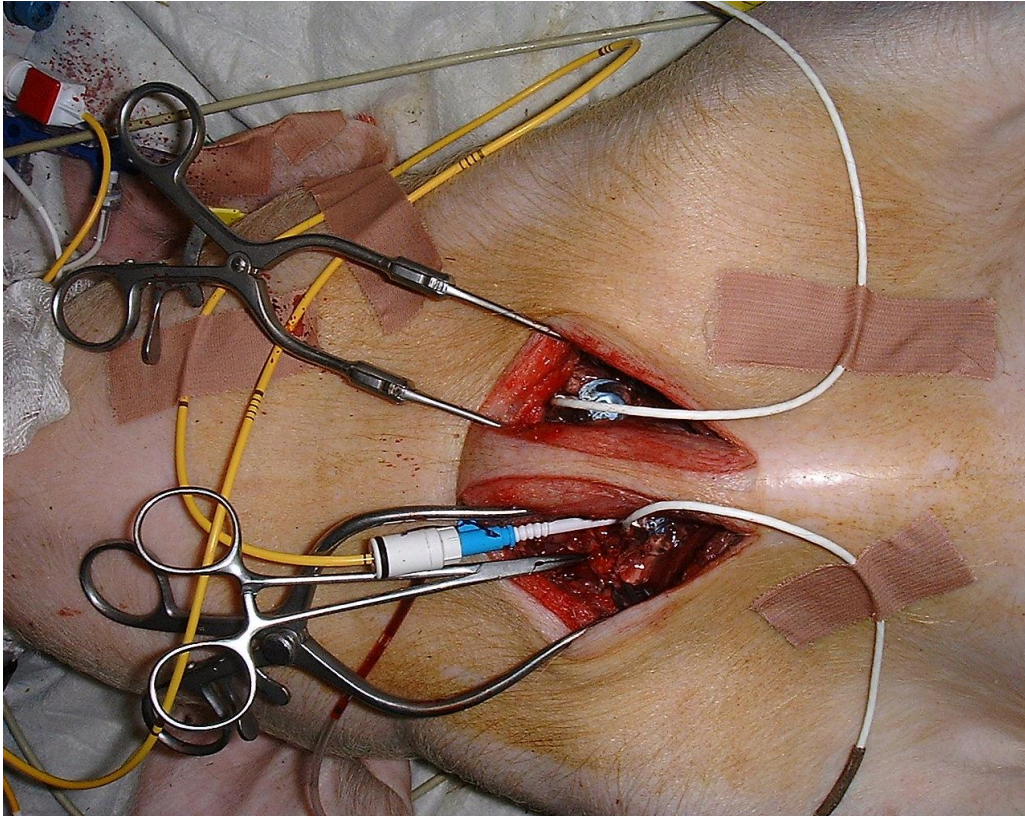


Abb. 13 Positionierter Pulmonalarterienkatheter in 7F-Schleuse

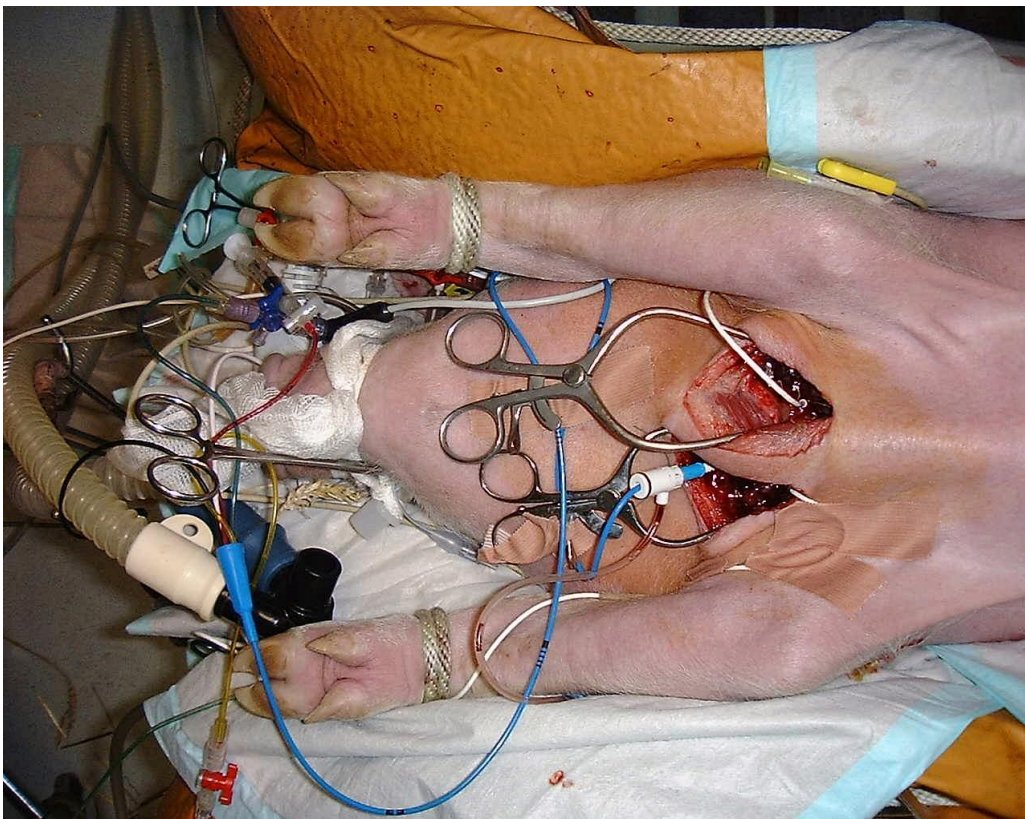


Abb. 14 Abklemmen des Endotrachealtubus und Diskonnektion des Beatmungsschlauches

4.5 Messungen und Datenaufzeichnung

Der intraoperativ eingebrachte vierlumige 7F-Thermodilutions-PA-Katheter in der A. pulmonalis diente der Erhebung wichtiger hämodynamischer Messdaten des Herzens. (s. Abb. 13) So ermöglichte dieser eine kontinuierliche Messung des systolischen (SPAP), diastolischen (DPAP), mittleren (MPAP) und des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP). Weiterhin konnten die Blutentnahmen des gemischtvenösen Blutes und die Messung der kardialen Temperatur über einen vorhandenen Temperatursensor gewährleistet werden. Die Thermodilutionsmethode (Sirecust 960[®], Siemens, Erlangen, Deutschland) diente der Erfassung des Herzzeitvolumens (HZV). Es handelt sich hierbei um eine Indikatorverdünnungsmethode, bei welcher eine Indikatorlösung über den PA-Katheter in den rechten Vorhof injiziert wird. Als Indikator wird im Fall der Thermodilutionsmethode eine gekühlte physiologische Kochsalzlösung verwendet. Die Indikatorkonzentration im Blutkreislauf wird nach Durchmischung in der A. pulmonalis, über die Bluttemperatur bestimmt. Wird ein definiertes Volumen der gekühlten Kochsalzlösung über den Katheter injiziert, zeigt sich in der A. pulmonalis, mit nur geringer zeitlicher Verzögerung, ein als Temperaturdifferenz erfasster rascher Anstieg mit nachfolgend exponentiellem Abfall der Indikatorkonzentration im Blut. Das HZV spiegelt die Herzleistung pro Zeit wieder. Es repräsentiert den Mittelwert von vier zufällig über den Beatmungszyklus verteilten Injektionen von je 10 ml NaCl mit einer Temperatur von je 1 bis 5 °C.

Zur kontinuierlichen Messung des systemischen Blutdrucks (MAP), des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (MPAP) und des zentralvenösen Drucks (ZVD) dienten mit Kochsalzlösung gefüllte Katheter, die an spezielle Druckaufnehmer (Modell 1290A[®], Hewlett Packard, Böblingen, Deutschland) angeschlossen waren. Alle vorhandenen Druckaufnehmer wurden exakt auf Höhe des rechten Vorhofes mittels des atmosphärischen Luftdrucks kalibriert. Um einer intravasalen Okklusion der Katheter während der Präparationsphase entgegenzuwirken, wurden diese mit einem konstanten Fluss von 3 ml/h Heparin (Heparin Immuno[®] 5 IE/ml, Immuno AG, Wien, Österreich) gespült. Die kontinuierliche Aufzeichnung der arteriellen, pulmonararteriellen und der zentralvenösen Druckkurven erfolgte ebenso wie die der Standard-II-Ableitung des EKGs durch ein Datenerfassungssystem (Dewetron port 2000[®], Graz, Österreich) über die gesamte Dauer des operativen Eingriffs. Als zusätzliche Sicherheitsmaßnahme wurden die Daten zu den verschiedenen Meßzeitpunkten visuell erfasst und manuell notiert.

Die Durchblutung der Koronararterien lässt Rückschlüsse auf die Versorgung des Herzens mit Sauerstoff zu. Der koronare Perfusionsdruck in diesen Gefäßen lässt sich aus der Differenz des Druckes in der Aorta und dem rechtsatrialen enddiastolischen Druck ermitteln. Zudem fand in regelmässigen Abständen eine intraoperative arterielle und gemischtvenöse Blutgasuntersuchung (BGA) mit Hilfe eines speziellen Blutgasanalysegerätes (Chiron Diagnostics, East Walpol, MA, USA) statt. Mittels dieses Analyseverfahrens wurden der Sauerstoffpartialdruck (pO_2), der Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO_2), der pH-Wert des Blutes, der Base Excess als Parameter des Säure-Basen-Haushalts des Blutes und das bei anaerobem Stoffwechsel entstehende Laktat bestimmt. Die endexpiratorische CO_2 -Konzentration ($ETCO_2$) in der Ausatemluft wurde mittels einer Infrarot-Absorptions-Meßsonde bestimmt (Sirecust 960[®], Siemens, Erlangen, Deutschland), welche zwischen Tubus und Beatmungsschlauch geschaltet wurde.

4.6 *Versuchsprotokoll*

Nach Beendigung des operativen Eingriffs sind alle für die Durchführung des Versuches notwendigen Vorarbeiten abgeschlossen. (s. Abb. 15) Die Lagerung des Versuchstiers auf dem Operationstisch wurde nochmals kontrolliert und falls erforderlich korrigiert. Im Anschluss erfolgte eine Ruhepause von mindestens 20 Minuten, in der sich die hämodynamischen Kreislaufparameter wieder normalisieren konnten. Der im Rahmen der physiologischen Hämostase einsetzenden Gerinnselbildung im Blutkreislaufsystem sowie in den intravasal liegenden Kathetern, wurde prophylaktisch entgegengewirkt indem 15 Minuten vor Versuchsbeginn 5000 IE Heparin als blutgerinnungshemmendes Therapeutikum i.v. verabreicht wurden. Um eine ausreichende Sedierung der Tiere während des ganzen Versuchs gewährleisten zu können und um eine vergleichbare respiratorische und hämodynamische Ausgangssituation für alle Versuchstiere zu schaffen, wurde die Narkose überprüft und durch Gabe von 15 mg Piritramid weiter vertieft. Durch die Muskelrelaxation mit 8 mg Pancuronium konnte einer unnötigen Schnappatmung der Versuchstiere unter der kardiopulmonalen Reanimation entgegengewirkt werden. 5 Minuten vor Versuchsbeginn wurde der Ist-Zustand des Versuchstieres anhand der Ausgangswerte (Baseline-Werte) dokumentiert. Hierzu wurden alle hämodynamischen Parameter erfasst, zudem erfolgte aus dem entsprechend abgenommenem Blut eine arterielle und gemischtvenöse BGA.

Als eigentlicher Versuchsbeginn wurde der künstlich hervorgerufene Stillstand des Herz-Kreislauf-Systems durch Apnoe festgelegt, herbeigeführt durch das Ausschalten der maschinellen Beatmung am Respirator, Diskonnektion der Beatmungsschläuche und ein zusätzliches Abklemmen des Endotrachealtubus in Atemruhelage. (s. Abb. 14)

Für diese Studie wurde die Definition des Herzstillstandes (Kardioplegie) als Stagnation des Pulses, respektive eines Verlustes des intraaortal gemessenen systemischen Druckes (MAP) auf unter 2 mmHg gewählt. [105] Nach Eintritt der Kardioplegie folgte eine Ruhepause von 8 Minuten ohne Intervention. Danach wurde die Klemme am Endotrachealtubus gelöst, die Beatmungsschläuche rekonnektiert und die maschinelle Beatmung am Respirator mit 100 % O₂ wieder aufgenommen. Die Reanimationsmaßnahmen wurden gemäß der Leitlinien des European Resuscitation Council (ERC) mit dem BLS für 4 Minuten eingeleitet. Um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit zu erreichen, erfolgte die manuelle kardiopulmonale Reanimation bei allen Tieren durch die gleiche Person (Untersucher) am geschlossenen Brustkorb mit einer Frequenz (f) von 100 min⁻¹. Den aktiven Thoraxkompressionen folgte die passive Thoraxrelaxation. Zur zeitlichen Orientierung und um ein möglichst gleichmässiges Tempo zu erzielen, wurde ein Metronom als akustischer Signalgeber eingesetzt. Während der Versuchsreihe wurde darauf geachtet, dass alle Geräte bzw. Monitore, die zur Kontrolle, Aufzeichnung oder Darstellung der hämodynamischen und respiratorischen Parameter des Versuches benötigt wurden, vom Untersucher nicht eingesehen oder wahrgenommen werden konnten. Nach 4 Minuten BLS, das heißt 12 Minuten nach protokolliertem Kreislaufstillstand der Versuchstiere, erfolgte der Wechsel auf die erweiterten Reanimationsmaßnahmen (ALS) mit Einsatz einer pharmakologischen Therapie durch die Medikamentenapplikationen (MA 1, MA 2 und MA 3) mittels definierter Studienmedikamente.

Die nachfolgenden Tabellen (s. Tab. 1-4 und Abb. 15) zeigen, wie im Rahmen dieser Untersuchungsreihe die 24 Versuchstiere bezüglich der in den Studienmedikamenten enthaltenen Katecholamine, deren Kombination und Dosierung in 4 Versuchsgruppen zu je 6 Schweinen randomisiert und medikamentös therapiert wurden:

Alle Medikamente wurden mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung verdünnt aufgezogen und über den in der rechten Regio inguinalis liegenden 5F-Katheter unmittelbar in den rechten Vorhof injiziert. Gemäß Studienprotokoll wurden die Medikamente in Abständen von 5 Minuten verabreicht. Um einen schnellen Wirkungseintritt aller Studienmedikamente zu gewährleisten, wurde der Katheter nach jeder Medikamenten-

applikation zusätzlich mit 20 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült. So konnte sichergestellt werden, dass die volle Wirkung erzielt wurde und keine Substanzrückstände im Katheter verblieben, die die Studienergebnisse verfälschten.

Alle an dieser Studie teilnehmenden Personen (Untersucher) waren bezüglich des Versuchsaufbaus, Versuchsprotokolls und der Studienmedikamente geblindet.

Die Messung der hämodynamischen Parameter erfolgte unmittelbar vor dem Kreislaufstillstand, sowie 90 Sekunden nach Beginn des BLS unter Reanimation und jeweils 90 Sekunden und 5 Minuten nach jeder Medikamentenapplikation unter den ALS Reanimationsmaßnahmen. (s. Abb. 6)

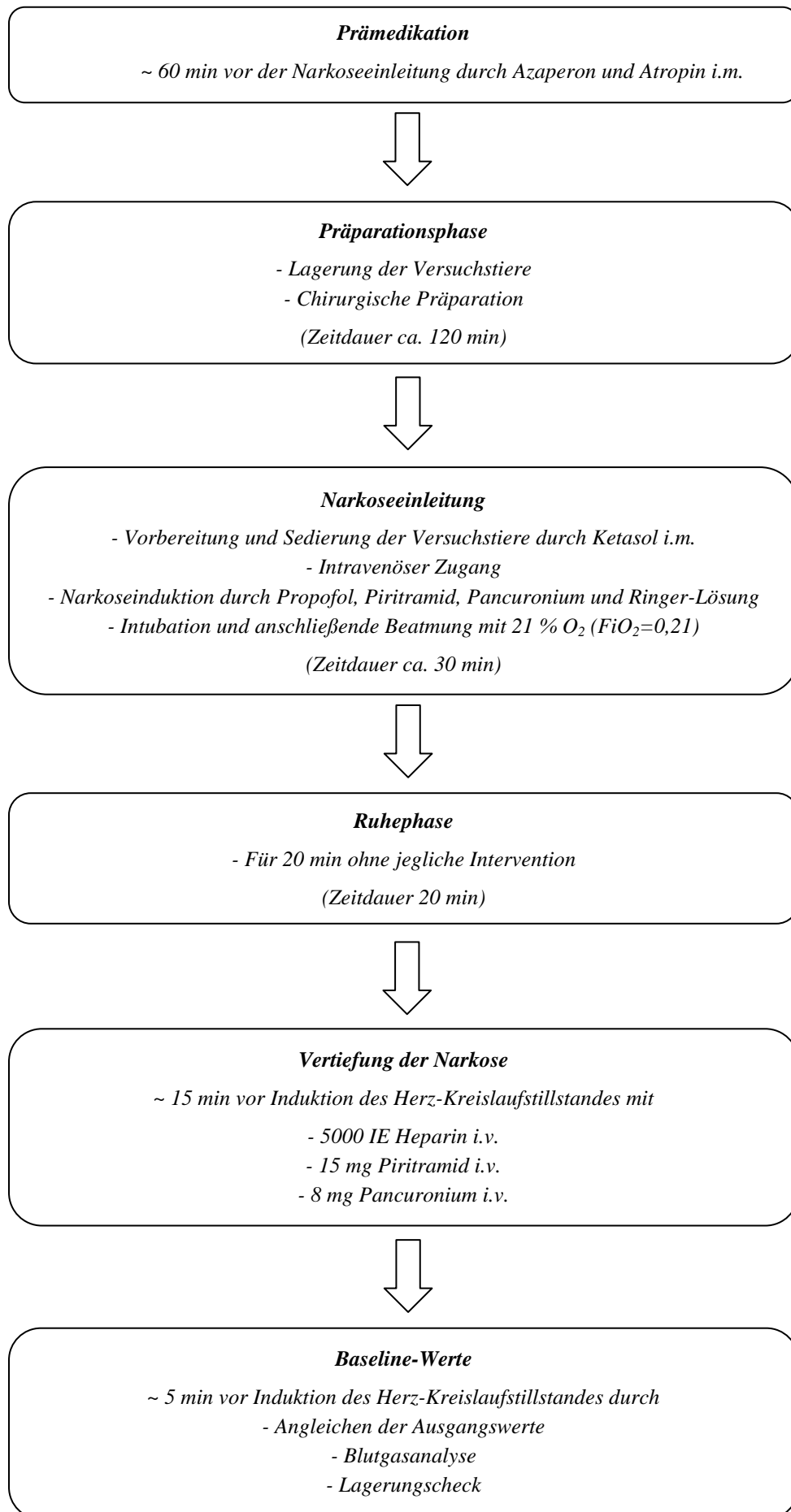
Die Defibrillationphase sollte den Herzmuskel nach erfolgter Reanimation (ALS) aus einer vorliegenden pathologischen Rhythmusstörung (Kammerflimmern, Kammerflattern) wieder in einen geordneten physiologischen Erregungszustand mit guter Herzleistung bringen und damit das Überleben des Versuchstieres sichern. In der 25-igsten Minute des Versuchsprotokolls oder 17 Minuten nach Beginn der kardiopulmonalen Reanimation, wurden die Versuchstiere durch einen externen Defibrillator (Defigard 2002[®], Schiller Medical SA, Wissembourg-Cedex, Frankreich) mittels eines „Elektroschock“ defibrilliert. Der erste Stromstoß wurde mit einer Energie von 3 J/kg KG abgegeben. Zeigte sich nach der ersten Defibrillation keine eigene Herzaktion im EKG mit einer entsprechenden arteriellen Druckkurve, folgte eine weitere Defibrillation mit einer Energie von 4 J/kg Körpergewicht. Blieb auch diese Defibrillation ohne gewünschte Herzerregung, wurde die Energie auf 6 J/kg KG erhöht. (s. Abb. 15 und Tab. 1-4) Zeigten die Schweine weiterhin eine Asystolie oder eine pulslose elektrische Aktivität, wurde das Überlebensergebnis des Versuchstiers als negativ bewertet und das Experiment sofort beendet. Als positive Überlebensrate definierte man das Einsetzen eines Spontankreislaufs mit geregelter Herzaktion und Anstieg des systolischen arteriellen Blutdrucks auf über 80 mmHg und einer Pulsamplitude von mehr als 40 mmHg über einen Zeitraum von mindestens 5 Minuten.

Setzte die physiologische Herz-Kreislauf-Funktion wieder ein, wurde das Versuchstier weitere 60 Minuten beobachtet. Hierbei wurden nach Wiederaufnahme eines kardialen Spontanrhythmus sämtliche Kreislaufparameter im Abstand von 5, 15, 30 und 60 Minuten dokumentiert. (s. Abb. 15 und Tab. 5-6) Um eine bestmögliche Versorgung der Schweine zu gewährleisten und deren Überlebenschance zu erhöhen, erfolgte auch nach der Versuchsreihe eine weitere intensivmedizinische Betreuung. Über Perfusoren

erhielten die Versuchstiere bei Bedarf eine kreislaufunterstützende Therapie mittels einer kontinuierlichen Infusion der den Organismus stabilisierenden Medikamente Dopamin, Phenylephrine, Lidocain oder Amiodaron.

Bei allen erfolgreich reanimierten Tieren, die eine 60 minütige Postreanimationsphase überlebten, wurde bei bestehender Vollnarkose, durch eine medikamentöse Überdosierung mit Pentobarbital, Fentanyl, Pancuronium und Kaliumchlorid, der schmerzfreie Exitus nach veterinärkonformen Richtlinien künstlich hervorgerufen.

Am Ende des Versuches wurde an jedem getöteten Versuchstier eine Obduktion vorgenommen, um eine einwandfreie Positionierung der Katheter, Vorerkrankungen und eventuell eingetretene Reanimationstraumata, wie zum Beispiel Rippenfrakturen, Pneumo- oder Hämatothoraces zu dokumentieren.





Induktion des Herz-Kreislaufstillstandes

- Ausschalten der maschinellen Beatmung am Respirator
- Diskonnektion der Beatmungsschläuche vom Respirator
- Abklemmen des Endotrachealtubus durch eine Klemme



Feststellung des Herz-Kreislaufstillstandes durch Apnoe

- Wenn der MAP < 2 mmHg beträgt

(Zeitdauer ~ 7 min von Induktion bis Feststellung eines Herz-Kreislaufstillstandes)



Herz-Kreislaufstillstand

- Für 8 min ohne jegliche Intervention

(Zeitdauer 8 min)



Start der Reanimationsmaßnahmen mittels BLS

(Zeitpunkt t=0)

- Anschalten der Beatmung am Respirator
- Konnektion der Beatmungsschläuche mit dem Respirator
- Klemme am Endotrachealtubus lösen
- Beatmung mit 100 % O₂ (FiO₂=1)
- Start der Reanimation durch BLS für 4 min

(Zeitdauer 4 min)



Medikamentenapplikation MA 1

(Zeitpunkt t=4)

- Intravenöse Injektion des Studienmedikamentes der jeweiligen Gruppe (1-4)
- Reanimation durch ALS weiterführen für 5 min

(Zeitdauer 5 min)



Medikamentenapplikation MA 2

(Zeitpunkt t=9)

- Intravenöse Injektion des Studienmedikamentes der jeweiligen Gruppe (1-4)
 - Reanimation durch ALS weiterführen für 5 min
- (Zeitdauer 5 min)



Medikamentenapplikation MA 3

(Zeitpunkt t=14)

- Intravenöse Injektion des Studienmedikamentes der jeweiligen Gruppe (1-4)
 - Reanimation durch ALS weiterführen für 3 min
- (Zeitdauer 3 min)



Defibrillation ✂

(Zeitpunkt t=17)

- Defibrillation mit 3, 4, und 6 J/kg KG



ROSC

- Wenn $RR_{\text{sys}} > 80 \text{ mmHg}$ und eine Pulsamplitude $> 40 \text{ mmHg}$ über einen Zeitraum von mindestens 5 min besteht.
- Dokumentation sämtlicher Kreislaufparameter über 5, 15, 30 und 60 min

Abb. 15 Studienprotokoll

Medikamentensubstitution Gruppe 1:

Adrenalin (n=6)

MA 1: 12 Minuten nach dem experimentell hervorgerufenen Kreislaufstillstand (t=4) erfolgte die erste intravenöse Bolusgabe von **45 µg/kg KG¹⁾**

Adrenalin.

MA 2: 5 Minuten später (t=9) wurden **200 µg/kg KG²⁾** Adrenalin injiziert.

MA 3: Zum Abschluß dieser Versuchsreihe wurde nach weiteren 5 Minuten (t=14) erneut ein Bolus von **200 µg/kg KG²⁾** Adrenalin verabreicht.

⚡ : 3 Minuten nach der letzten Medikamentengabe (t=17) erfolgte die Defibrillationsphase mit 3, 4, und 6 J/kg KG

Zeitpunkt (t) in (min)	Gruppe 1 - Adrenalin (n=6)
	Der Kreislaufstillstand erfolgte durch Apnoe, wenn MAP < 2 mmHg, danach 8 Minuten Kreislaufstillstand ohne jegliche Intervention
0	Start der Reanimationsmaßnahmen mittels BLS für 4 min
4	MA 1: Injektion von 45 µg/kg KG ¹⁾ Adrenalin i.v. unter ALS
9	MA 2: Injektion von 200 µg/kg KG ²⁾ Adrenalin i.v. unter ALS
14	MA 3: Injektion von 200 µg/kg KG ²⁾ Adrenalin i.v. unter ALS
17	⚡ Defibrillation mit 3, 4 und 6 J/kg KG

Tab. 1 optimale Adrenalin-Dosis¹⁾, maximale Adrenalin-Dosis²⁾

Medikamentensubstitution Gruppe 2:

Vasopressin (n=6)

MA 1: 12 Minuten nach dem experimentell hervorgerufenen Kreislaufstillstand (t=4) erfolgte die erste intravenöse Bolusgabe von **0,4 IE/kg KG Vasopressin**.

MA 2: 5 Minuten später (t=9) wurden **0,8 IE/kg KG Vasopressin** injiziert.

MA 3: Zum Abschluß dieser Versuchsreihe wurde nach weiteren 5 Minuten (t=14) erneut ein Bolus von **0,8 IE/kg KG Vasopressin** verabreicht.

⚡ : 3 Minuten nach der letzten Medikamentengabe (t=17) erfolgte die Defibrillationsphase mit 3, 4, und 6 J/kg KG

<i>Zeitpunkt</i> <i>(t) in (min)</i>	<i>Gruppe 2 - Vasopressin</i> <i>(n=6)</i>
	Der Kreislaufstillstand erfolgte durch Apnoe, wenn MAP < 2 mmHg, danach 8 Minuten Kreislaufstillstand ohne jegliche Intervention
0	Start der Reanimationsmaßnahmen mittels BLS für 4 min
4	MA 1: Injektion von 0,4 IE/kg KG Vasopressin i.v. unter ALS
9	MA 2: Injektion von 0,8 IE/kg KG Vasopressin i.v. unter ALS
14	MA 3: Injektion von 0,8 IE/kg KG Vasopressin i.v. unter ALS
17	⚡ Defibrillation mit 3, 4 und 6 J/kg KG

Tab. 2

Medikamentensubstitution Gruppe 3:

Optimale Adrenalin/Vasopressin-Kombination (n=6)

- MA 1: 12 Minuten nach dem experimentell hervorgerufenen Kreislaufstillstand (t=4) erfolgte die erste intravenöse Bolusgabe mit einer Adrenalin/Vasopressin-Kombination von ***45 µg/kg KG¹⁾ Adrenalin und 0,4 IE/kg KG Vasopressin***.
- MA 2: 5 Minuten später (t=9) wurden ***45 µg/kg KG¹⁾ Adrenalin und 0,8 IE/kg KG Vasopressin*** injiziert.
- MA 3: Zum Abschluß dieser Versuchsreihe wurde nach weiteren 5 Minuten (t=14) erneut ein Bolus von ***45 µg/kg KG¹⁾ Adrenalin und 0,8 IE/kg KG Vasopressin*** verabreicht.
- ✂ : 3 Minuten nach der letzten Medikamentengabe (t=17) erfolgte die Defibrillationsphase mit 3, 4, und 6 J/kg KG

<i>Zeitpunkt</i> <i>(t) in (min)</i>	<i>Gruppe 3 - optimale Adrenalin/Vasopressin-Kombination</i> <i>(n=6)</i>
	Der Kreislaufstillstand erfolgte durch Apnoe, wenn MAP < 2 mmHg, danach 8 Minuten Kreislaufstillstand ohne jegliche Intervention
0	Start der Reanimationsmaßnahmen mittels BLS für 4 min
4	MA 1: Injektion von 45 µg/kg KG ¹⁾ Adrenalin und 0,4 IE/kg KG Vasopressin i.v. unter ALS
9	MA 2: Injektion von 45 µg/kg KG ¹⁾ Adrenalin und 0,8 IE/kg KG Vasopressin i.v. unter ALS
14	MA 3: Injektion von 45 µg/kg KG ¹⁾ Adrenalin und 0,8 IE/kg KG Vasopressin i.v. unter ALS
17	✂ Defibrillation mit 3, 4 und 6 J/kg KG

Tab. 3

optimale Adrenalin-Dosis¹⁾

Medikamentensubstitution Gruppe 4:

Maximale Adrenalin/Vasopressin-Kombination (n=6)

- MA 1: 12 Minuten nach dem experimentell hervorgerufenen Kreislaufstillstand (t=4) erfolgte die erste intravenöse Bolusgabe mit einer Adrenalin/Vasopressin Kombination von **45 µg/kg KG¹⁾ Adrenalin und 0,4 IE/kg KG Vasopressin**.
- MA 2: 5 Minuten später (t=9) wurden **200 µg/kg KG²⁾ Adrenalin und 0,8 IE/kg KG Vasopressin** injiziert.
- MA 3: Zum Abschluß dieser Versuchsreihe wurde nach weiteren 5 Minuten (t=14) erneut ein Bolus von **200 µg/kg KG²⁾ Adrenalin und 0,8 IE/kg KG Vasopressin** verabreicht.
- ⚡ : 3 Minuten nach der letzten Medikamentengabe (t=17) erfolgte die Defibrillationsphase mit 3, 4, und 6 J/kg KG

Zeitpunkt <i>(t) in (min)</i>	Gruppe 4 - maximale Adrenalin/Vasopressin-Kombination <i>(n=6)</i>
	Der Kreislaufstillstand erfolgte durch Apnoe, wenn MAP < 2 mmHg, danach 8 Minuten Kreislaufstillstand ohne jegliche Intervention
0	Start der Reanimationsmaßnahmen mittels BLS für 4 min
4	MA 1: Injektion von 45 µg/kg KG ¹⁾ Adrenalin und 0,4 IE/kg KG Vasopressin i.v. unter ALS
9	MA 2: Injektion von 200 µg/kg KG ²⁾ Adrenalin und 0,8 IE/kg KG Vasopressin i.v. unter ALS
14	MA 3: Injektion von 200 µg/kg KG ²⁾ Adrenalin und 0,8 IE/kg KG Vasopressin i.v. unter ALS
17	⚡ Defibrillation mit 3, 4 und 6 J/kg KG

Tab. 4

optimale Adrenalin-Dosis¹⁾, maximale Adrenalin-Dosis²⁾

4.7 Statistik

Die gewonnenen Ergebnisse dieser Studie, die in den Tabellen und Verlaufsgrafiken abgebildet sind (s. Tab. 5-6 und Abb. 16-20) wurden als arithmetische Mittel (Mittelwerte) \pm Standardfehler (SEM) angegeben. Zur statistischen Auswertung und Vergleichbarkeit der Ausgangswerte (Baseline) wurde der t-Test (Student's t-Test) angewendet. Die univariate Varianzanalyse (ANOVA) wurde benutzt, um eine statistische Aussagekraft zwischen den Gruppen (Adrenalin, Vasopressin, optimale Adrenalin/Vasopressin-Kombination und maximale Adrenalin/Vasopressin-Kombination) zu bestimmen. Mehrfachvergleiche wurden mit der Bonferroni-Methode korrigiert. Zur Analyse der statistischen Überlebensraten, wurde der exakte Test nach Fisher (Fisher's exact test) angewandt. Ein zweiseitiger p -Wert <0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

Sämtliche statistischen Analysen wurden mit Hilfe einer Workstation und des Statistiksoftwareprogramms Statview[®] (Abacus Concepts, Berkley, USA) durchgeführt.

5 *Ergebnisse*

Die Ausgangswerte (Baseline-Werte) für Körpergewicht, Körperkerntemperatur, Blutgase, hämodynamische Kreislaufparameter und die Blutflüsse einzelner Organe der in vier Gruppen randomisierten 24 Versuchstiere zeigten unmittelbar vor Einleitung des Kreislaufstillstandes und Applikation der Studienmedikamente keine signifikanten Unterschiede. (s. Tab. 5-6)

Das Zeitintervall zwischen Abklemmen des Endotrachealtubus und Eintritt des definierten Kreislaufstillstandes erstreckte sich in allen Gruppen über ~7 Minuten. Es gab bezüglich der Zeit bis zum Eintritt des Herz-Kreislaufstillstandes keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen.

Nach dem durch den Versuchsleiter dokumentierten Herz-Kreislaufstillstand des Tieres, folgte ein im Versuchsprotokoll festgelegtes Intervall von 8 Minuten ohne jegliche therapeutische Intervention. Während dieses Zeitintervalls imponierten bei den Versuchstieren verschiedenste Herzrhythmusstörungen. So konnte bei 9/24 Schweinen Kammerflimmern, bei weiteren 9/24 Schweinen pulslose elektrische Aktivität und bei 6/24 Schweinen eine Asystolie dokumentiert werden. Auch hierbei konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Die 90 Sekunden nach jeder der drei Injektionen gemessenen Werte des koronaren Perfusionsdrucks waren nach der maximal und optimal dosierten Adrenalin/Vasopressin-Kombination ($p < 0,05$) signifikant höher als im Vergleich zu Vasopressin und Adrenalin alleine (37 ± 10 mmHg vs. 25 ± 7 mmHg vs. 19 ± 8 mmHg vs. 6 ± 3 mmHg; 42 ± 6 mmHg vs. 40 ± 5 mmHg vs. 21 ± 5 mmHg vs. 14 ± 6 mmHg; und 39 ± 6 mmHg vs. 37 ± 4 mmHg vs. 9 ± 3 mmHg vs. 12 ± 4 mmHg). (s. Abb. 16 u. 17-20)

25 Minuten nach Einsetzen des Kreislaufstillstandes, inklusive 17 Minuten kardiopulmonaler Reanimation, konnte bei 1/6 Versuchstieren aus der Gruppe 1 Adrenalin und 0/6 Tieren aus der Gruppe 2 Vasopressin ein Spontankreislauf dokumentiert werden. Demgegenüber konnten 6/6 Schweinen aus der Gruppe 3, die mit der optimalen Adrenalin/Vasopressin-Kombination und 6/6 Schweinen aus der Gruppe 4, die mit der maximalen Adrenalin/Vasopressin-Kombination therapiert worden waren, erfolgreich reanimiert werden. ($p < 0,05$ maximale und optimale Adrenalin/Vasopressin-Kombination verglichen mit Vasopressin oder Adrenalin allein). (s. Abb. 16)

Nach Wiedererlangen des Spontankreislaufes überlebten diese 13 Tiere weitere 60 Minuten, bis zum Zeitpunkt der Beendigung des Experimentes.

Während der frühzeitigen Postreanimationsphase konnte bei den Schweinen, die mit der maximalen Dosis der Adrenalin/Vasopressin-Kombination therapiert wurden, signifikant höhere Herzfrequenzen und mittlere arterielle Perfusionsdrücke beobachtet werden, verglichen mit jenen, die mit der optimalen Dosis Adrenalin/Vasopressin-Kombination therapiert wurden. (s. Tab. 5-6)

Eine abschließende Autopsie der Versuchstiere bestätigte die korrekte Lage der intravasalen Katheter. Ebenso konnten hierdurch Verletzungen des Brustkorbes sowie der intrathorakalen und abdominalen Organe, wie sie nach Reanimationen gelegentlich auftreten können, bei den Versuchstieren ausgeschlossen werden.

vor Kreislaufstillstand		Postreanimationsphase			
Baseline		5 [min]	15 [min]	30 [min]	60 [min]
HF [min⁻¹]					
Adrenalin	102 ± 5	252	251	190	205
Vasopressin	101 ± 4
optimale Kombination	101 ± 3	200 ± 13	164 ± 10	157 ± 10	164 ± 9
maximale Kombination	103 ± 4	216 ± 18	223 ± 18*	181 ± 6	188 ± 12
MAP [mmHg]					
Adrenalin	92 ± 4	98	64	54	62
Vasopressin	91 ± 5
optimale Kombination	93 ± 3	147 ± 9	97 ± 7	83 ± 4	74 ± 4
maximale Kombination	93 ± 3	165 ± 7	144 ± 5*	83 ± 9	69 ± 10
MPAP [mmHg]					
Adrenalin	21 ± 2	30	22	24	19
Vasopressin	21 ± 2
optimale Kombination	18 ± 1	32 ± 2	23 ± 5	24 ± 5	26 ± 6
maximale Kombination	22 ± 1	37 ± 3	30 ± 3	23 ± 2	24 ± 4

vor Kreislaufstillstand		Postreanimationsphase			
	Baseline	5 [min]	15 [min]	30 [min]	60 [min]
CI [ml·kg⁻¹·min⁻¹]					
Adrenalin	159 ± 14	150	143	158	160
Vasopressin	150 ± 3
optimale Kombination	167 ± 4	91 ± 10	87 ± 12	110 ± 9	128 ± 9
maximale Kombination	157 ± 9	99 ± 12	126 ± 18	125 ± 19	151 ± 28
SVR [dyn·s·cm⁻⁵]					
Adrenalin	1242 ± 197	1235	851	660	738
Vasopressin	1205 ± 178
optimale Kombination	1303 ± 109	3576 ± 397	2449 ± 258	1585 ± 121	1215 ± 96
maximale Kombination	1206 ± 128	3180 ± 242	2193 ± 238	1241 ± 108	779 ± 114

Alle im Versuch gemessenen Werte sind als Mittelwerte ± SEM (Standardfehler) angegeben. HF (Herzfrequenz), MAP (Systemischer Blutdruck), MPAP (mittlerer pulmonalarterieller Druck), CI (Herzindex) und SVR (systemischer oder peripherer Gefäßwiderstand), (entfällt),

*p<0,05 gegenüber optimaler Kombination

5.2 Der koronare Perfusionsdruck während der Reanimationsmaßnahmen

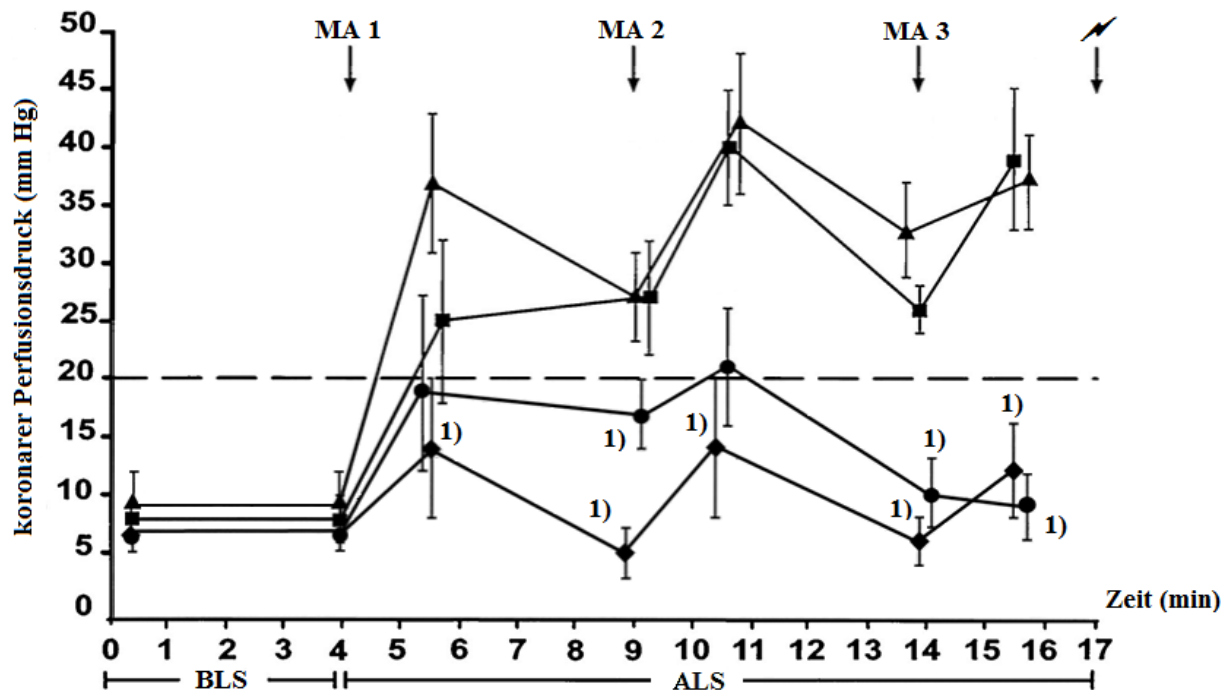


Abb. 16 Der koronare Perfusionsdruck unter der Reanimation

BLS Basismaßnahmen der Reanimation

ALS erweiterte Reanimationsmaßnahmen

MA Zeitpunkte der Medikamentenapplikation, MA 1-3 (s. Tab. 1-4)

◆ Gruppe 1 - Adrenalin , ROSC 1/6

● Gruppe 2 - Vasopressin, ROSC 0/6

■ Gruppe 3 - optimale Adrenalin/Vasopressin-Kombination, ROSC 6/6

▲ Gruppe 4 - maximale Adrenalin/Vasopressin-Kombination, ROSC 6/6

⚡ Zeitpunkt der Defibrillation mit 3, 4 und 6 J/kg KG (s. Tab. 1-4)

---- Grenze zwischen erfolgloser und erfolgreicher Reanimation

1) $p < 0,05$ vs. Vasopressin und Adrenalin

5.3 Aortaler und rechtsatrialer Blutdruck unter Reanimation Teil I

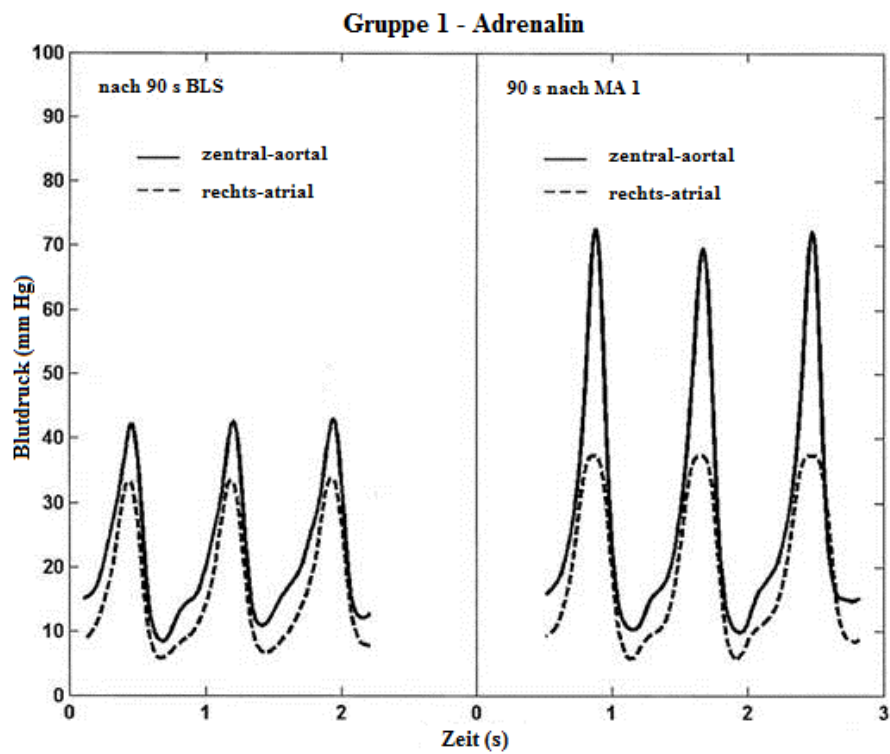


Abb. 17 Gruppe 1 – Adrenalin

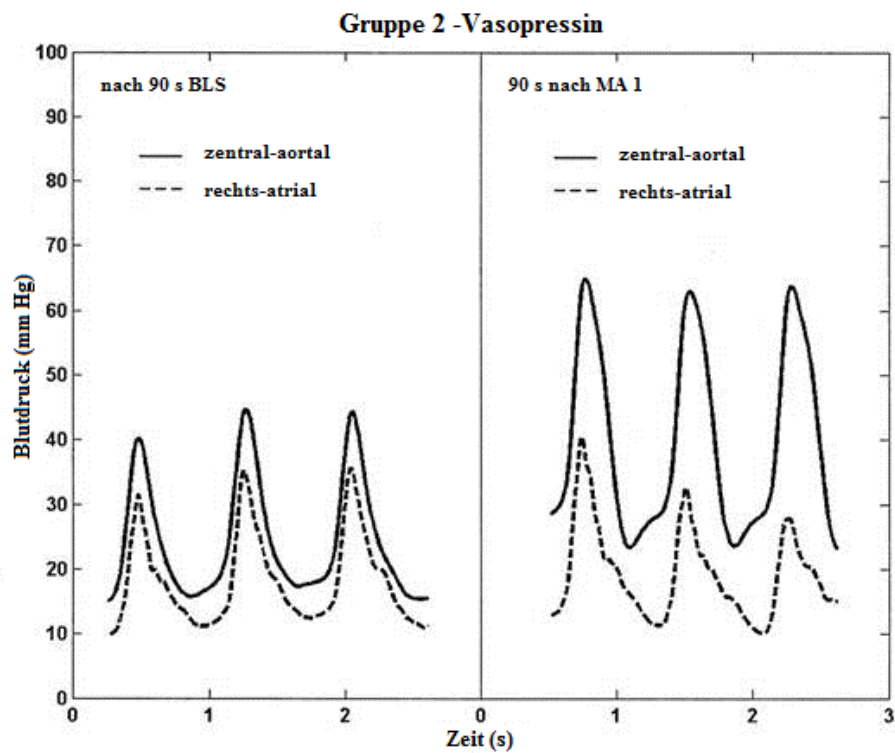


Abb. 18 Gruppe 2 – Vasopressin

5.3.1 Aortaler und rechtsatrialer Blutdruck unter Reanimation Teil II

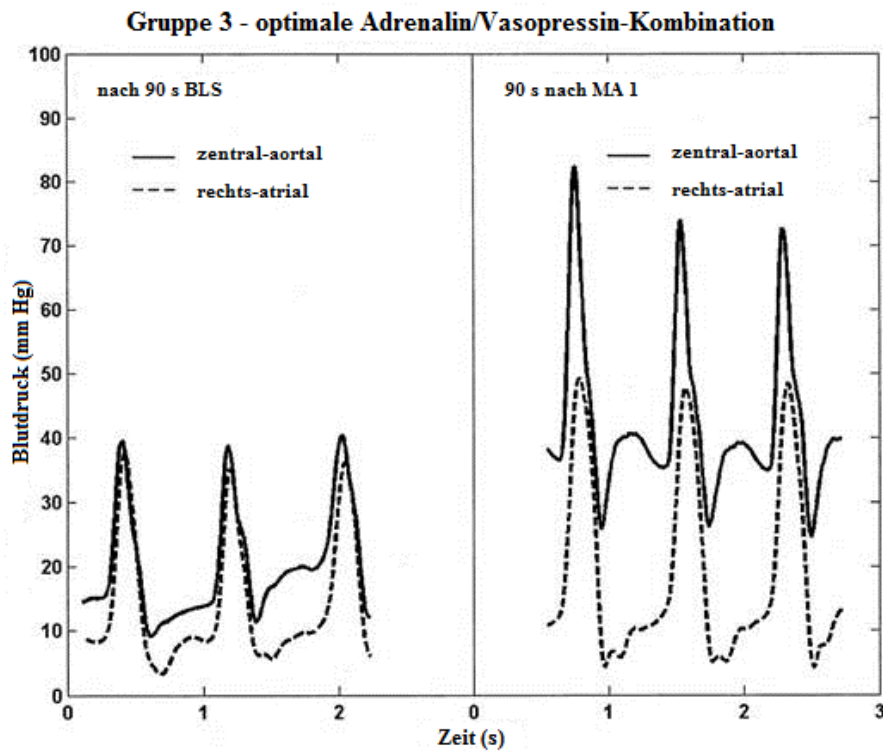


Abb. 19 Gruppe 3 – optimale Adrenalin/Vasopressin-Kombination

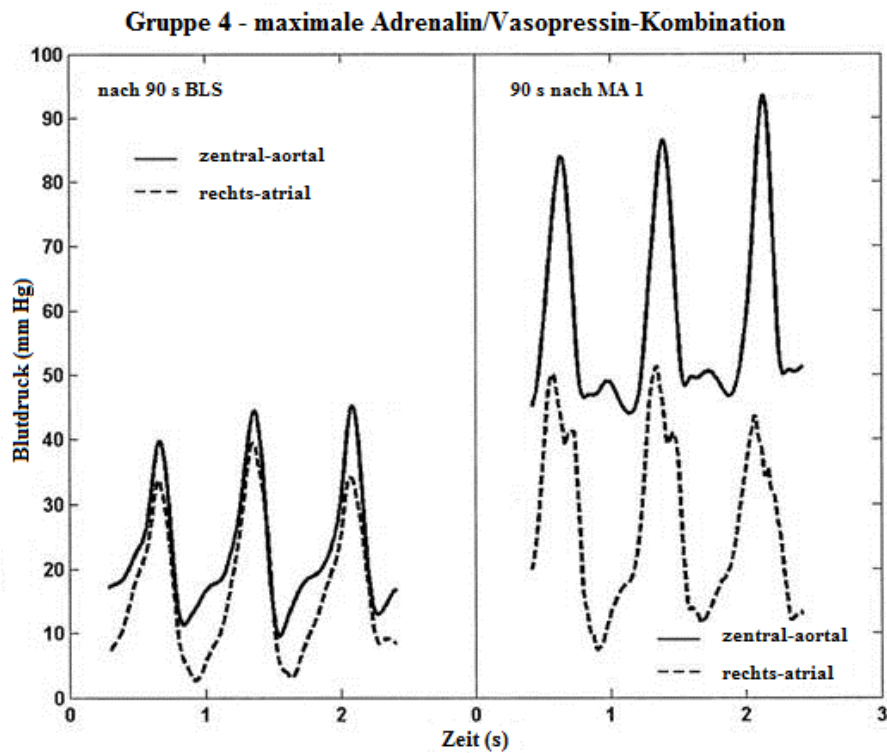


Abb. 20 Gruppe 4 – maximale Adrenalin/Vasopressin-Kombination

6 *Diskussion*

Bereits vor 100 Jahren konnten Crile und Dolley [106] zeigen, dass Adrenalin in der Lage ist, den koronaren Perfusionsdruck und damit auch die myokardiale Perfusion zu erhöhen. In verschiedenen Experimenten wurde versucht, eine Perfusionsgröße festzusetzen, die zur Aufrechterhaltung des jeweiligen Metabolismus in Myokard und Zerebrum bis zur Wiederkehr eines suffizienten Eigenrhythmus notwendig ist. Dabei konnte festgestellt werden, dass eine Myokardperfusion von mindestens $20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ sowie ein minimaler zerebraler Blutfluss von $10 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ notwendig sind, um ein „Überleben“ der vitalen Organe zu ermöglichen. [107,108,109] Während der CPR bleiben der myokardiale und zerebrale Blutfluss, sowie der koronare Perfusionsdruck während der Basisreanimation, sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen, in der Regel unter diesen Mindestwerten. Dies gilt insbesondere beim prolongierten Kreislaufstillstand und bei der CPR ohne Vasopressoren.

Der koronare Perfusionsdruck ist definiert als Druckdifferenz zwischen dem Blutdruck in der Aorta und dem Druck im rechten Atrium während der Diastole [110,111] und erlaubt Rückschlüsse auf den myokardialen Blutfluss. Paradis et al. [108] konnten in einer Studie an 100 Patienten zeigen, dass der koronare Perfusionsdruck prädikativ dafür ist, ob eine kardiopulmonale Reanimation erfolgreich verläuft oder erfolglos bleibt. Sie fanden dabei heraus, dass ein koronarer Perfusionsdruck von mindestens 15 mmHg notwendig ist, um einen eigenen suffizienten Kreislauf wieder herzustellen. (s. Abb 16) Dabei erreichten diejenigen Patienten, die wieder einen Spontanrhythmus erlangten, einen initialen koronaren Perfusionsdruck von im Mittel 13 mmHg. Im Gegensatz dazu konnten die Patienten, welche keinen Spontankreislauf wiedererlangten, nur einen initialen koronaren Perfusionsdruck von etwa 2 mmHg aufbauen. Dabei stieg die prädikative Aussagekraft für einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen koronarem Perfusionsdruck und Wiedererlangen eines Spontanrhythmus simultan mit der Höhe des erreichten koronaren Perfusionsdruckes an. Von 14 Patienten, die einen koronaren Perfusionsdruck von 25 mmHg oder mehr erreichen konnten, erlangten 79 % erneut einen suffizienten eigenen Kreislauf.

Die myokardiale Sauerstoffextraktion aus dem Blut ist schon unter Ruhebedingungen und bei normalen Kreislaufverhältnissen im Herzen grösser als in anderen Organen. Von den 20 ml/dl Sauerstoff des arteriellen Blutes nimmt das Herz ungefähr 14

ml/dl auf. Dies hat zur Folge, dass bei erhöhtem Sauerstoffbedarf des Herzens, wie beispielsweise bei Kammerflimmern oder während der CPR, die Sauerstoffextraktion aus dem Blut nur in geringem Masse gesteigert werden kann. Deshalb kann der erhöhte myokardiale Sauerstoffbedarf nur durch eine Zunahme der Myokarddurchblutung gedeckt werden. Es ist anzunehmen, dass sich wahrscheinlich alle Massnahmen, die eine Erhöhung des koronaren Perfusionsdruckes und damit auch eine Steigerung der myokardialen Perfusion herbeiführen, sich positiv auf das Reanimationsergebnis auswirken. Da sich der koronare Perfusionsdruck aus der Differenz zwischen diastolischem Aortendruck und diastolischem rechtsatrialen Druck zusammensetzt, gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten die Koronarperfusion zu verbessern: entweder durch ein Absenken des Druckes im rechten Vorhof oder durch einen Druckanstieg in der Aorta während der Diastole. Eine Drucksenkung im rechten Vorhof gestaltet sich schwierig und korreliert mit einer Verringerung des Intravasalvolumens, was sich negativ auf den Gesamtorganismus auswirken würde. Auch durch Applikation von venös dilatierenden Substanzen wäre eine Verringerung des rechtsatrialen diastolischen Blutdruckes zu erreichen; diese Volumenumverteilung zugunsten des venösen Systems wirkt jedoch einem bei der CPR erwünschten, vermehrten Blutangebot für die Vitalorgane Herz und Gehirn entgegen.

Die andere Möglichkeit besteht in der Steigerung des diastolischen Aortendruckes. Dies kann über eine Blutumverteilung aus der Peripherie in Richtung Herz und Gehirn erzielt werden. Bedenkt man, dass es beim Kreislaufstillstand im gesamten Körper zu einer massiven Gefäßdilatation infolge Hypoxie und Azidose kommt, so scheint es vor allem umso wichtiger, eine adäquate Perfusion der Vitalorgane zu gewährleisten. Ist nun ein Medikament in der Lage während der Reanimation eine periphere Vasokonstriktion zu bewirken, so hat dies wahrscheinlich positive Auswirkungen auf die Perfusion von Myokard und Zerebrum. Es bieten sich somit günstige Voraussetzungen für eine erfolgreiche Reanimation und damit für das Überleben eines Kreislaufstillstandes.

Hierbei zeigt sich die nützliche Wirkung von Vasopressoren während eines Kreislaufstillstandes durch Vasokonstriktion den peripheren Gefäßwiderstand zu erhöhen. Hierdurch wird ein Anstieg des koronaren Perfusionsdruckes erzielt und somit eine bessere myokardiale und auch zerebrale Perfusion ermöglicht. Demnach ist also das Anheben des peripheren Gefäßwiderstandes durch Vasopressoren ein Mittel der Wahl für eine verbesserte myokardiale und zerebrale Durchblutung, stellt aber gleichzeitig

auch einen limitierenden Faktor für den Erfolg der kardiopulmonalen Wiederbelebung dar.

Die Erstversorgung von Patienten nach einem eingetretenen Herz-Kreislaufstillstand stellt für den Notarzt- und Rettungsdienst eine Herausforderung dar. Ein durch Asphyxie eingetretener Kreislaufstillstand ist aufgrund seiner pathophysiologischen Ätiologie und Besonderheiten als besonders gravierend hervorzuheben. Insofern ist eine schnelle und zielgerichtete Therapie im Rahmen der Akutversorgung für den Patienten überlebenswichtig.

Wie meine Versuchsreihe belegen konnte, sind Wirksamkeit und Erfolg der eingeleiteten Reanimationsmaßnahmen abhängig von Auswahl und Dosierung der eingesetzten Medikamente.

Die gewonnenen Ergebnisse der vorliegenden Tierversuchsstudie an ausgewachsenen tiroler Hausschweinen zeigen, dass im Rahmen eines asphyktisch induzierten Herz-Kreislaufstillstandes nur eine Medikamentenkombination der Katecholamine Adrenalin und Vasopressin effektiv den Blutdruck steigern konnte. Auf diese Weise wurde die Grundlage für eine erfolgreiche Reanimation und die Rückkehr des spontanen Kreislaufs geschaffen, welche die Grundvoraussetzung für das Überleben der Tiere darstellte.

Das vorliegende Tiermodell, eines durch Apnoe induzierten asphyktischen Kreislaufstillstandes an ausgewachsenen Schweinen zeigt, dass nur die dreimalige Applikation einer maximal oder optimal dosierten Adrenalin/Vasopressin-Kombination den koronaren Perfusionsdruck bis in eine Höhe von ~35 bis 45 mmHg steigert. Vasopressin oder Adrenalin als Monotherapie eingesetzt, konnten den koronaren Perfusionsdruck nur mäßig in einen Bereich von ~15 bis 20 mmHg anheben. (s. Abb. 16)

Folglich wies nur eins von sechs Schweinen (1/6) der mit Adrenalin behandelten Versuchsgruppe 1 und keines von sechs Tieren (0/6) der mit Vasopressin behandelten Versuchsgruppe 2 im Rahmen des Experimentes einen Spontankreislauf auf. Jedoch konnten alle sechs der sechs (6/6) Schweine aus der dritten Versuchsgruppe, die mit einer optimalen Adrenalin/Vasopressin-Kombination behandelt wurden, sowie ebenfalls alle sechs der sechs (6/6) Schweine aus Versuchsgruppe 4, die mit einer maximalen Adrenalin/Vasopressin-Kombination therapiert wurden, anschließend erfolgreich reanimiert werden. Die Tiere der dritten und vierten Versuchsgruppe erlangten im Anschluss an die erfolgreiche Reanimation einen Spontankreislauf und überlebten weitere 60 Minuten. ($p < 0,05$)

Wie zuvor schon mehrfach beschrieben, ist ein durch Asphyxie ausgelöster Kreislaufstillstand pathophysiologisch und von einem durch Kammerflimmern induzierten zu unterscheiden. Die Entstehung einer absoluten Ischämie verläuft beim Kammerflimmern schlagartiger im Gegensatz zum schrittweisen, allmählichen Verlauf bei Asphyxie. [112] Darüber hinaus besteht während der Asphyxie, noch vor Einsetzen der Erste-Hilfe-Maßnahmen zur Wiederbelebung, ein vollständig ausgeprägter, allgemeiner Sauerstoffmangel mit Hyperkapnie durch vollständige Erschöpfung aller zellulärer Energiereserven. Folglich ist die resultierende Ischämie nach einem Kreislaufstillstand unter Asphyxie grundsätzlich ausgeprägter, als eine durch Kammerflimmern induzierte Ischämie. Dies wird durch die Beobachtung unterstützt, dass die durch einen asphyktischen Kreislaufstillstand mit anschließender Reanimation verursachten ischämischen Verletzungen des Gehirns stärker ausgeprägt sind, als die durch Kammerflimmern, bei gleichem Zeitintervall des Kreislaufstillstandes. [113] Dementsprechend muss ein durch Asphyxie entstandener Kreislaufstillstand von einem durch Arrhythmie entstandenen separat betrachtet und intensiver behandelt werden. Der wichtigste therapeutische Schritt während eines Kreislaufstillstandes unter Asphyxie, ist der Versuch einer unverzüglichen Wiederherstellung der Atmungsfunktion mit zusätzlicher Gabe von Sauerstoff, um die dem Herz-Kreislaufsystem zugrundeliegende Störung kausal zu behandeln. [38,114,115] Ist die Wiederherstellung des Spontankreislaufes beim asphyktischen Herzstillstand trotz Herzdruckmassage und Beatmung mit reinem Sauerstoff nicht erfolgreich, so wird die intravenöse Gabe von Adrenalin empfohlen. [38,114,115,116]

Für die meiner Arbeit zugrundeliegenden Tierversuche wurde ein allgemein anerkanntes und gültiges Modell zur Induktion eines durch Apnoe ausgelösten asphyktischen Kreislaufstillstandes angewendet. [116]

Durch Abklemmen und Diskonnektion des Endotrachealtubus vom Beatmungssystem wurde in Gegenwart von Raumluft und unter vollständiger Muskelrelaxation der Schweine, die eine die Resultate verfälschende Schnappatmung der Tiere verhinderte, der Kreislaufstillstand herbeigeführt.

Wie schon die Ergebnisse früherer Studien zeigen konnten, ist nach eingetretenem Kreislaufstillstand eine definierte Zeitspanne ohne jegliche Intervention unabdingbar, um die Wirksamkeit bestimmter Medikamente sicher zu demonstrieren. Im Rahmen dieser Versuchsreihe sollte eine Applikation von Katecholaminen als Monosubstanz sowie in Kombination mit definierten Dosierungen einen durch Asphyxie ausgelösten

Kreislaufstillstand unter Reanimationsbedingungen therapieren. Würden vor der definierten Interventionspause von acht Minuten manuelle Reanimationsmaßnahmen erfolgen, könnte ein unerwünschter Wiedereintritt des Spontankreislaufs vor Applikation der Versuchsmedikation möglich sein. Hierdurch wäre die Möglichkeit einer wissenschaftlichen Auswertung der erfolgten Versuchsreihe nicht mehr gegeben.

Die in meiner Studie applizierten Dosierungen und Kombinationen von Adrenalin und Vasopressin, konnten aufgrund der bereits in vorangegangenen Studien beobachteten Dosis-Wirkungs-Relation, optimaler und maximaler positiver hämodynamischer Effekte unter Reanimationsbedingungen klassifiziert werden. [117,118,119] Somit wurde für diese Versuchsreihe eine optimale Adrenalin-Dosis mit 45 µg/kg KG und eine maximale Adrenalin-Dosis mit 200 µg/kg KG definiert. [117,118] (s. Tab. 1,3 u. 4) Analog dazu wurde die optimale Vasopressin-Dosis mit 0,4 IE/kg KG sowie eine maximale zulässige Vasopressin-Dosis von 0,8 IE/kg KG festgelegt. [119] (s. Tab. 2,3 u. 4)

Das Studienprotokoll spiegelt hiermit eine realistische Situation des Entstehens eines asphyktischen Kreislaufstillstandes wieder, um die Wirksamkeit der medikamentösen Therapieoptionen während der erweiterten lebensunterstützenden Maßnahmen (ALS) näher untersuchen zu können. [120,121] Dass Vasopressin als Monosubstanz appliziert nicht fähig ist den koronaren Perfusionsdruck in ausreichendem Maß zu erhöhen, ist eine Überraschung und diskrepant zu früheren Ergebnissen. [38,119,122-126] (s. Abb. 16) Tatsache ist, dass dies der erste Herzstillstand unter Laborbedingungen ist, bei dem eine kardiopulmonale Reanimation unter alleiniger Therapie von Adrenalin oder Vasopressin zu keinem Erfolg führte. Dies steht im starken Kontrast zu früheren Untersuchungen, bei denen man von einer guten vasopressorischen Wirkung von Adrenalin beim asphyktischen Kreislaufstillstand berichtete. Wenn man jedoch zurückliegende Studien kardiopulmonaler Reanimationen unter Asphyxie kritisch betrachtet, kann man feststellen, dass in diesem Modell eine signifikant größere Hypoxie erzeugt wurde. Alle Versuchstiere wurden mit einer der Raumluft entsprechenden Konzentration von 21 % Sauerstoff ($\text{FiO}_2 = 0,21$) beatmet, während in zurückliegenden Studien mit 100 % Sauerstoff ($\text{FiO}_2 = 1$) beatmet wurde. [127,128] Weiterhin wurde in diesem Studienprotokoll über einen längeren Zeitraum mit einem niedrigen Fluss, respektive keinem Fluss gearbeitet (19 vs. 7 vs. 5 vs. 2 Minuten). [69,106,129-132] Die 19 Minuten ohne Fluss entsprechen in meinem Modell dem Zeitraum vom Abklemmen des Tubus (~7 min) über die Ruhephase ohne Intervention (8 min) bis nach BLS (4 min) unmittel-

bar vor der ersten Medikamentensubstitution. So bestand die Möglichkeit, das Ausmaß der entstandenen Ischämie in unserem Versuch zu bestimmen und zu untersuchen, ob Adrenalin oder Vasopressin auch unter diesen Bedingungen alleine wirksam sein könnte oder nicht. Mit physiologischen Vorgängen besteht jedoch nur zum Teil eine Kongruenz, da nur Vasopressin, nicht aber Adrenalin auf eine schwere Azidose antwortet und zu einer Vasokonstriktion führt. [133] Hieraus resultiert die Frage, warum Vasopressin als Monosubstanz in dieser Studie nicht wirksam ist und wieso dies noch nie in vorangegangenen Studien beobachtet wurde. [119,122-126] Die wahrscheinlichste Erklärung für positive Wechselwirkungen zwischen Vasopressin und Adrenalin beruht, mehr als man früher geglaubt hat, auf ihrer gleichzeitigen Präsenz. Wird der endogene Adrenalin-Spiegel einer unter Vasopressin durchgeführten kardiopulmonalen Reanimation am Schwein gemessen, so erreicht dieser Höchstwerte von bis zu ~100.000 pg/ml. Gleichzeitig steigert Vasopressin den koronaren Perfusionsdruck von ~15 auf 50 mmHg. [134] Obwohl bei unserem Versuch der endogene Adrenalin-Spiegel nicht gemessen wurde, ist es offensichtlich, dass nach Abklemmen des Endotrachealtubus große Mengen von endogenem Adrenalin ausgeschüttet wurden. Denn hierdurch konnte die Homöostase des Herzkreislaufs aufrechterhalten werden, bis ~7 Minuten nach Einleitung der Asphyxie der Herz-Kreislaufstillstand der Versuchstiere eingetreten ist. Folglich ist es wahrscheinlich denkbar, dass die endogene Plasma-Adrenalinkonzentration 19 Minuten nach Abklemmen des Tubus, zum Zeitpunkt der erfolgten Injektion von Vasopressin stark reduziert oder ganz aufgebraucht war. Somit konnte auch keine vasopressorische Wirkung im Sinne einer Erhöhung des Blutdruck und des koronaren Perfusionsdruckes verzeichnet werden. Dies lässt den Schluss zu, dass die Wirkung von Vasopressin in Gegenwart eines hohen endogenen oder exogenen Plasma-Adrenalinspiegels am stärksten ist. Interessanterweise könnte sich Angiotensin II in ähnlicher Weise verhalten, da es den endogenen Plasma-Adrenalin Spiegel während einer CPR erhöht. [135] Es ist überraschend, dass in diesem verwendeten Modell eines asphyktisch ausgelösten Herz-Kreislaufstillstandes an Konzentrationen identische Kombinationen von Adrenalin und Vasopressin gegenüber den jetzigen Monosubstanzen deutlich überlegen waren. Diese Erfahrungen konnten in einem Tierversuchsmodell mit pulsloser elektrischer Aktivität nicht bestätigt werden. [136]

Interessanterweise war die Dauer, in der kein Fluss bzw. ein niedriger Fluss gemessen wurde, in allen Subgruppen vor Verabreichung der Medikamente nahezu iden-

tisch (19 gegenüber 18 Minuten). Dies deutet darauf hin, dass die dem Herzstillstand zugrunde liegende Pathophysiologie einen größeren Einfluss auf die Effizienz vasopressorisch wirksamer Medikamente haben könnte, als zuvor angenommen. Würden sich die Resultate meiner Versuchsreihe tatsächlich auf den Menschen übertragen lassen, könnte es ratsam sein, zukünftig Vasopressoren wie Adrenalin und Vasopressin kombiniert zu applizieren, sobald initiale Reanimationsmaßnahmen keine Rückkehr des Spontankreislaufes herbeigeführt hätten. Dies wäre ein gänzlich neues Konzept, stünde jedoch in Übereinstimmung mit bereits veröffentlichten Beobachtungen, die man an acht stationär aufgenommenen Patienten machen konnte. Diese zeigten auf erweiterte Reanimationsmaßnahmen über einen Zeitraum von 15 bis 25 Minuten mit einer Medikation von ca. 2-15 mg Adrenalin keine Reaktion, konnten jedoch durch eine zusätzliche Injektion von 40 Einheiten Vasopressin Ihren Spontankreislauf widererlangen. [137] In ähnlicher Weise hatten vier von zehn Patienten, die über einen Zeitraum von ca. 40 Minuten vergeblich erweiterten Reanimationsmaßnahmen mit ~18 mg Adrenalin unterzogen wurden, eine Rückkehr des Spontankreislaufs nach einmaliger Injektion von 1 IE/kg KG Vasopressin. [138] Diese klinischen Erfahrungen stimmen mit den gewonnenen Daten in meiner Laborstudie überein und könnten von fundamentaler Wichtigkeit für Verbesserungen und Innovationen im pharmakologischen Bereich von Reanimationsmaßnahmen sein. Weiterhin decken sich meine Ergebnisse mit denen einer groß angelegten klinischen Reanimationsstudie, in der die einmaligen Effekte einer Injektion von Vasopressin gefolgt von Adrenalin untersucht wurden. [139] In dieser klinischen Studie, wie auch in meiner Versuchsreihe, waren beide Vasopressoren gleichermaßen wirksam, wenn das Zeitintervall von Bestehen des Herz-Kreislaufstillstandes nur von geringer Dauer und folglich der Grad der entstandenen Ischämie noch nicht sehr ausgeprägt war. [119,124] So ist es zum Beispiel denkbar, dass eine Kombination der Medikamente Adrenalin und Vasopressin besonders effektiv ist, wenn die Reanimationsmaßnahmen bereits über einen längeren Zeitraum andauern oder eine sehr ausgeprägte Ischämie bestehen sollte.

Mein kontrolliertes Studienmodell eines asphyktisch induzierten Herz-Kreislaufstillstandes ist in der Lage, den Einfluss und die Wirksamkeit von Medikamenten auf den Organismus der Versuchstiere nach einer spät begonnenen Reanimation unter einer schweren Ischämie zu bestimmen.

Die Therapie eines Herz-Kreislaufstillstandes mit Adrenalin während einer kardiopulmonalen Reanimation ist mit einem erhöhten Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels, ventrikulären Rhythmusstörungen, einer Störung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses und den in der Postreanimationsphase auftretenden kardialen Herzfunktionsstörungen verbunden. [140-143] Die vorliegende Studie zeigt, dass eine optimale Adrenalin/Vasopressin-Kombination anstelle einer hohen Adrenalin Einzeldosis nützlich sein kann, während der Reanimation einen ausgezeichneten Perfusionsdruck sicherzustellen und gleichzeitig die durch Adrenalin hervorgerufenen Nebenwirkungen nach Rückkehr eines Spontankreislaufs zu vermeiden.

Bedenkt man die potentielle Toxizität von Adrenalin, wäre es von Vorteil, für die kardiopulmonale Reanimation ein Kombinationspräparat mit einem verhältnismäßig geringen Anteil Adrenalin und einem hohen Anteil Vasopressin zu entwickeln.

Da das Hausschwein in seinen anatomischen und physiologischen Eigenschaften dem Menschen sehr ähnlich ist, kann mit einer hohen Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass die im Rahmen meiner Versuchsreihe gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind. Einige Einschränkungen sollten jedoch bedacht werden: die Diskrepanz der Vasopressin-Rezeptoren bei Schweinen (Lysin-Vasopressin) und Menschen (Arginin-Vasopressin) könnte eine unterschiedliche hämodynamische Antwort auf äußerlich verabreichtes Arginin-Vasopressin zur Folge haben und sollte in diesem Fall mit einbezogen werden. Die Wirkung des in meiner Studie applizierten Arginin-Vasopressin könnte auf den menschlichen Kreislauf größer sein als auf den Kreislauf der Schweine. Weiterhin ist denkbar, dass die Verwendung starker Anästhetika das Herz-Kreislauf-System sowie die autonome Kontrolle bei den Versuchstieren beeinträchtigt haben. Überdies wurden Defibrillationsversuche zu Beginn der kardiopulmonalen Reanimation sowie nach Verabreichung der Vasopressoren absichtlich unterlassen, um die hämodynamische Auswirkungen der eingesetzten Studienmedikamente während der Wiederbelebungsversuche besser beurteilen zu können.

Letztendlich kann nicht mit Bestimmtheit abgeschätzt werden, in welchem Ausmaß die Ergebnisse meiner tierexperimentellen Studie an ausgewachsenen Schweinen auf kardiopulmonale Reanimationen am Menschen übertragbar sind.

Zumindest in meinem Versuchsmodell hat eine Kombination der Vasopressoren Adrenalin und Vasopressin, im Gegensatz zur Adrenalin oder Vasopressin Monotherapie, einen erhöhten koronaren Perfusionsdruck während einer langanhaltenden kardi-

opulmonalen Reanimation erzeugt und zu signifikant höheren Überlebensraten bei einem asphyktisch ausgelösten Kreislaufstillstand an ausgewachsenen Hausschweinen geführt.

Diese Ansatzpunkte sollten im Verlauf weiter erforscht werden, da die Gabe einer Kombination der Medikamente Adrenalin und Vasopressin während einer kardiopulmonalen Reanimation bei eingetretenem Herz-Kreislaufstillstand die Chancen erhöht, einen Spontankreislauf wieder zu erlangen und dadurch den Kreislaufstillstand zu überleben. Neue vielversprechende Untersuchungen im Bereich der Reanimationsforschung beschäftigen sich aktuell mit einer Kombination der Medikamente Adrenalin, Vasopressin sowie Kortikosteroiden unter Reanimationsbedingungen in innerklinisch durchgeführten Studien. [145,146]

7 Zusammenfassung

7.1 Zusammenfassung auf Deutsch

Die Standardtherapie eines Herzkreislaufstillstandes beginnt mit einer unverzüglichen Einleitung der Basismaßnahmen vor Ort durch Laien und den erweiterten Reanimationsmaßnahmen mithilfe besonders geschulten medizinischen Personals.

Ziel einer jeden Reanimation ist es, so schnell wie möglich einen Spontankreislauf und eine geordnete Herzaktion wiederherzustellen, damit eine koronare und zerebrale Perfusion gewährleistet wird. Unabhängig von der Ursache eines Herzkreislaufstillstandes der hauptsächlich kardial, aber auch respiratorisch bedingt sein kann, empfiehlt das European Resuscitation Council die Applikation von Adrenalin zur kardiopulmonalen Reanimation.

Die pathophysiologischen Merkmale eines durch Asphyxie induzierten Kreislaufstillstandes unterscheiden sich erheblich von denen durch Kammerflimmern. Die Entstehung einer vollständig ausgeprägten Ischämie verläuft beim Kammerflimmern schlagartig, im Gegensatz zum allmählichen Verlauf durch Asphyxie. Durch den ausgeprägten Sauerstoffmangel und die dadurch bedingte Hyperkapnie sind Energiereserven gänzlich ausgeschöpft. Folglich besteht auf zellulärer Ebene bei Asphyxie eine größere Ischämie als bei Kammerflimmern. Diese Beobachtung korreliert mit den nach Reanimation festgestellten hirnnorganischen Schäden von Patienten nach einem Herzkreislaufstillstand. Als Standardmedikament während einer kardiopulmonalen Reanimation hat Adrenalin aufgrund einer β -mimetisch bedingten Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs hier einen zusätzlich negativen Einfluss auf die schon vorhandene Ischämie und den weiteren Behandlungserfolg.

Diese an 24 Hausschweinen durchgeführte Studie untersucht die Wirksamkeit der Vasopressoren Adrenalin und Vasopressin nach einem durch Asphyxie bedingten Herz-Kreislaufstillstand anhand des koronaren Perfusionsdruckes und der Rückkehr eines Spontankreislaufes unter Reanimationsbedingungen. Getestet wurden die Medikamente Adrenalin und Vasopressin als Monosubstanzen gegenüber einer Adrenalin/Vasopressin-Kombination in einer optimalen und maximalen Dosierung.

Die 24 Versuchstiere wurden in 4 verschiedene Gruppen randomisiert und durch abklemmen des Tubus einem Herz-Kreislaufstillstand zugeführt. Nach definierten Zeit-

intervallen wurde mit der Reanimation der Tiere und Applikation der entsprechenden Medikamentenkombinationen begonnen.

Zu Beginn des Versuches und vor den pharmakologischen Interventionen gab es zwischen den vier Gruppen keinerlei signifikante Unterschiede. Nach abklemmen des Tubus stellte sich bei 9/24 Versuchstieren Kammerflimmern, bei weiteren 9/24 Versuchstieren eine pulslose elektrische Aktivität und den verbliebenen 6/24 Versuchstieren eine Asystolie ein. Der gemessene koronare Perfusionsdruck, als Zeichen einer erfolgreichen Reanimation, war 90 Sekunden nach jeder der 3 Applikationen einer maximalen und optimalen Adrenalin/Vasopressin-Kombinationsmedikation signifikant höher ($p < 0,05$) im Vergleich zu Vasopressin und Adrenalin allein (37 ± 10 mmHg vs. 25 ± 7 mmHg vs. 19 ± 8 mmHg vs. 6 ± 3 mmHg; 42 ± 6 mmHg vs. 40 ± 5 mmHg vs. 21 ± 5 mmHg vs. 14 ± 6 mmHg; und 39 ± 6 mmHg vs. 37 ± 4 mmHg vs. 9 ± 3 mmHg vs. 12 ± 4 mmHg). (s. Abb. 16 u. 17-20).

Aus der Vasopressin-Gruppe überlebte keines und aus der Adrenalin-Gruppe nur eines von sechs Versuchstieren die Reanimationsmaßnahmen. Demgegenüber erreichten aus der maximalen und optimalen Adrenalin/Vasopressin-Kombinationsgruppe je sechs von sechs Versuchstieren einen Spontankreislauf und konnten somit erfolgreich therapiert werden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen, dass nur durch die Applikation einer maximal und optimal dosierten Adrenalin/Vasopressin-Kombination eine erfolgreiche Reanimation mit einem ausreichenden koronaren Perfusionsdruck und Rückkehr zum Spontankreislauf erreicht werden konnte. Eine Monotherapie mit Adrenalin oder Vasopressin verlief erfolglos.

7.2 Zusammenfassung auf Englisch – Summary

In the event of cardiac arrest it is important that basic life support is initiated without delay. Upon arrival of paramedics advanced life support is continued in order to provide means of re-establishing coronary and cerebral perfusion as fast as possible. Cardiac arrest due to asphyxia must be distinguished from cardiac arrest due to ventricular fibrillation. This is because pathophysiological mechanisms in these two cases differ in that progression to complete ischemia is prompt in ventricular fibrillation and gradual in asphyxia. Furthermore, in asphyxia, energy reserves are spent completely by the time

advanced life support is initiated because hypoxia and hypercapnia are fully developed during the first few minutes. The European Resuscitation Council recommends 1mg epinephrine for patients presenting with ventricular fibrillation and pulseless electrical activity or asystole. Epinephrine, however, increases myocardial oxygen consumption and thus, has additional negative impact on ischemia and hemodynamic outcome.

The following study compares the effects of epinephrine, vasopressin and both drugs combined on coronary perfusion pressure and return of spontaneous circulation. A porcine model was used to simulate adult asphyxial cardiac arrest in 24 pigs. The animals were randomly assigned to receive either epinephrine, vasopressin, optimal-dose epinephrine/vasopressin or high-dose epinephrine/vasopressin. In all four groups, asphyxial cardiac arrest was induced by clamping of the endotracheal tube and medication was given after four minutes of BLS. Before cardiac arrest and drug administration, there were no statistically significant differences in study end points between groups. In 9/24 pigs asphyxia resulted in ventricular fibrillation, in other 9/24 pulseless electrical activity and in the remaining 6/24 pigs asphyxia resulted in asystole. Coronary perfusion pressure was significantly higher ($p < 0,05$) 90 seconds after each of three injections of high-dose and optimal-dose epinephrine/vasopressin in comparison to vasopressin and epinephrine singly (37 ± 10 mmHg vs. 25 ± 7 mmHg vs. 19 ± 8 mmHg vs. 6 ± 3 mmHg; 42 ± 6 mmHg vs. 40 ± 5 mmHg vs. 21 ± 5 mmHg vs. 14 ± 6 mmHg; und 39 ± 6 mmHg vs. 37 ± 4 mmHg vs. 9 ± 3 mmHg vs. 12 ± 4 mmHg). (s. Abb. 16 u. 17-20).

None of the six animals of the vasopressin group and one out of six animals from the epinephrine group survived resuscitation. In contrast, all of the pigs from the high-dose and optimal-dose groups, respectively, survived resuscitation.

The results show that only the administration of high-dose and optimal-dose epinephrine-vasopressin-combinations led to successful resuscitation with sufficient coronary perfusion. Administration of vasopressin or epinephrine alone, on the other hand, did not.

8 *Literaturverzeichnis*

- [1] Quelle: Statistisches Bundesamt Deutschland 2012
- [2] Becker LB, The Epidemiology of Sudden Death, in *CPR Resuscitation of the Arrested Heart.*, M.H. Weil and W. Tang, Editors. 1999, W.B. Saunders: Philadelphia. p. 28-47.
- [3] Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, Ford I, Walker NL, Cobbe SM (2003) Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. *Heart* 89: 839–842
- [4] Herlitz J, Bahr J, Fischer M, Kuisma M, Lexow K, Thorgeirsson G (1999) Resuscitation in Europe: a tale of five European regions. *Resuscitation* 41: 121–131
- [5] Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA (2001) Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 104: 2158–2163
- [6] Hodgetts TJ, Kenward G, Vlackonikolis I et al. (2002) Incidence, location and reasons for avoidable in-hospital cardiac arrest in a district general hospital. *Resuscitation* 54: 115–123
- [7] Stockinger, Zsolt T.; McSwain, Norman E., JR (2004): Additional evidence in support of withholding or terminating cardiopulmonary resuscitation for trauma patients in the field. In: *J Am Coll Surg* 198 (2), S. 227–231.
- [8] Yanagawa, Youichi; Saitoh, Daizoh; Takasu, Akira; Kaneko, Naoyuki; Sakamoto, Toshihisa; Okada, Yoshiaki (2004): Experience of treatment for blunt traumatic out-of-hospital cardiopulmonary arrest patients over 24 years: head injury v.s. non-head injury. In: *No Shinkei Geka* 32 (3), S. 231–235.
- [9] David, Jean-Stephane; Gueugniaud, Pierre-Yves; Riou, Bruno; Pham, Emmanuel; Dubien, Pierre-Yves; Goldstein, Patrick et al. (2007): Does the prognosis of cardiac arrest differ in trauma patients? In: *Crit Care Med* 35 (10), S. 2251–2255.
- [10] Crewdson, K.; Lockey, D.; Davies, G. (2007): Outcome from paediatric cardiac arrest associated with trauma. In: *Resuscitation* 75 (1), S. 29–34.
- [11] Huber-Wagner, Stefan; Lefering, Rolf; Qvick, Mike; Kay, Michael V.; Paffrath, Thomas; Mutschler, Wolf; Kanz, Karl-Georg (2007): Outcome in 757 severely injured patients with traumatic cardiorespiratory arrest. In: *Resuscitation* 75 (2), S. 276–285.

- [12] Willinger M, Hoffman HJ, Wu KT, Hou JR, Kessler RC, Ward SL, Keens TG and Corwin MJ, Factors associated with the transition to nonprone sleep positions of infants in the United States: the National Infant Sleep Position Study. *JAMA* 1998; 4: 329-35.
- [13] Galland BC, Reeves G, Taylor BJ and Bolton DP, Sleep position, autonomic function, and arousal. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 3: F189-94.
- [14] Kimberly Coleman-Phox, Roxana Odouli, De-Kun Li in *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2008; 162 (10): 963-968
- [15] Bajanowski T, Poets C, Der plötzliche Säuglingstod: Epidemiologie, Ätiologie, Pathophysiologie und Differenzialdiagnostik; *Deutsches Ärzteblatt* 101, Ausgabe 47, 2004, Seite A-3185 / B-2695 / C-2567
- [16] Schindler MB, Bohn D, Cox PN, McCrindle BW, Jarvis A, Edmonds J and Barker G, Outcome of out-of-hospital cardiac or respiratory arrest in children. *N Engl J Med* 1996; 1473-1479.
- [17] Die IKAR und ihre Bedeutung bei der Lawinenrettung 2012 Hans-Jürg Etter*, Roland Meister*, Gian Darms* and Dale Atkins**; *Eidg. Institut für Schnee- und Lawinenforschung (SLF) Davos Dorf, Schweiz; **Colorado Avalanche Information Center (CAIC) Boulder, Colorado, USA
- [18] Wirth, Ingo; Schmeling, Andreas (2012): *Rechtsmedizin. Grundwissen für die Ermittlungspraxis*. 3. Aufl. Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg: Kriminalistik (Grundlagen, 43).
- [19] Thangam S, Weil MH, Rackow EC: Cardiopulmonary Resuscitation: A historical review. *Acute Care* 12:63-94, 1986.
- [20] Varon J, Sternbach GL: Cardiopulmonary resuscitation: Lessons from the past. *J Emerg Med* 9:503-507, 1991.
- [21] Bartels I: Die Geschichte der Mund-zu-Mund-Beatmung. Diss. Med. Düsseldorf, 1967
- [22] Elberfelder Bibel, Genesis (1. Buch Moses), 2-7 (1905)
- [23] Paraskos JA: Biblical accounts of resuscitation. *J Hist Med Allied Sci* 47:310-321, 1992.
- [24] Baker AB: Artificial respiration, the history of an idea. *Med Hist* 15, 336-351(1971)
- [25] Hooke R: An account of an experiment made by Mr. Hooke, of preserving animals alive by blowing through their lungs with bellows. *Phil Trans R Soc Lond* 2, 539-540 (1667)

- [26] DeBard ML: The History of Cardiopulmonary Resuscitation. *Ann Emerg Med* 9:273-275, 1980.
- [27] Trubuhovich RV: History of mouth-to-mouth rescue breathing. Part 1. *Crit Care Resusc* 7, 250- 257 (2005)
- [28] Trubuhovich RV: History of mouth-to-mouth rescue breathing. Part 2: the 18th century. *Crit Care Resusc* 8, 157-171 (2006)
- [29] Trubuhovich RV: History of mouth-to-mouth ventilation. Part 3: the 19th to mid-20th centuries and “rediscovery”. *Crit Care Resusc* 9, 221-237 (2007)
- [30] Keith A. Three Hunterian Lectures on the mechanism underlying the various methods of artificial respiration practised since the foundation of the Royal Humane Society in 1774. Lecture 2. *Lancet* 173, 825-828 (1909)
- [31] Keith A: Three Hunterian Lectures on the mechanism underlying the various methods of artificial respiration practised since the foundation of the Royal Humane Society in 1774. Lecture 1. *Lancet* 173, 745-749 (1909)
- [32] Baskett TF: Silvester’s technique of artificial respiration. *Resuscitation* 74, 8-10 (2007)
- [33] Safar P, Escarrage LA, Elam JO: A comparison of the mouth-to-mouth and mouth-to-airway methods of artificial respiration with the chest-pressure and arm-lift methods. *N Eng J Med* 258:671-677, 1958.
- [34] Boehm R. Ueber Wiederbelebung nach Vergiftungen und Asphyxie. *Arch Exp Pathol* 1878; 8: 68.
- [35] Ahnefeld FW, Brandt L, Safar P, Hrsg. Notfallmedizin – Historisches und Aktuelles. Fa. Laerdal: Eigenverlag; 1992
- [36] Brandt L, Hrsg. Illustrierte Geschichte der Anästhesie . Stuttgart: Wissenschaft liche Verlagsgesellschaft; 1997
- [37] Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG: Closed-chest cardiac massage. *JAMA* 173:1064-1067, 1960.
- [38] Nolan JP, Hazinski MF, Billi JE et al (2010) Part 1: Executive summary 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardio vascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 81(Suppl 1):e1–25
- [39] Anonymous (2000) Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Resuscitation* 46:1–447

- [40] (oA) (2005) 2005 American heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 112:IV1–203
- [41] (oA) (2005) 2005 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. Part 7: Neonatal resuscitation. *Resuscitation* 67:293–303
- [42] Klöss T, Roewer N, Wischhusen F. Prognose der präklinischen kardiopulmonalen Reanimation. *Anästh Intensivther Notfallmedizin* 1985; 11: 237-243.
- [43] Klockgether A, Kontokollias JS, Ludwig T, Husemann E. Herz-Lungen- Wiederbelebung (HWL) durch Laienhelfer. *Der Notarzt* 1988; 4: 101-105.
- [44] The MERIT Study Investigators (2005) Introduction of the medical emergency team (MET) system: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 365: 2091-2097
- [45] Berg, R. A.; Sanders, A. B.; Kern, K. B.; Hilwig, R. W.; Heidenreich, J. W.; Porter, M. E.; Ewy, G. A. (2001): Adverse Hemodynamic Effects of Interrupting Chest Compressions for Rescue Breathing During Cardiopulmonary Resuscitation for Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest. In: *Circulation* 104 (20), S. 2465–2470.
- [46] Sayre, M. R.; Berg, R. A.; Cave, D. M.; Page, R. L.; Potts, J.; White, R. D. (2008): Hands-Only (Compression-Only) Cardiopulmonary Resuscitation: A Call to Action for Bystander Response to Adults Who Experience Out-of-Hospital Sudden Cardiac Arrest: A Science Advisory for the Public From the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee. In: *Circulation* 117 (16), S. 2162–2167.
- [47] Aufderheide, Tom P. (2006): The problem with and benefit of ventilations: should our approach be the same in cardiac and respiratory arrest? In: *Current Opinion in Critical Care* 12 (3), S. 207–212.
- [48] Yannopoulos, Demetris; Aufderheide, Tom P.; Gabrielli, Andrea; Beiser, David G.; McKnite, Scott H.; Pirrallo, Ronald G. et al. (2006): Clinical and hemodynamic comparison of 15:2 and 30:2 compression-to-ventilation ratios for cardiopulmonary resuscitation*. In: *Critical Care Medicine* 34 (5), S. 1444–1449.
- [49] Iwanicki, Janetta (2010): Survival after Application of Automatic External Defibrillators before Arrival of the Emergency Medical System: Evaluation in the Resuscitation Outcomes Consortium Population of 21 Million. In: *The Journal of Emergency Medicine* 39 (3), S. 395.
- [50] Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K, Hapnes SA, Sunde K, Steen PA (2003) In-hospital factors associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. A comparison between four regions in Norway. *Resuscitation* 56: 247–263

- [51] Negovsky VA, Gurvitch AM (1995) Post-resuscitation disease—a new nosological entity. Its reality and significance. *Resuscitation* 30:23–27
- [52] Nolan JP, Neumar RW, Adrie C et al (2008) Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A scientific statement from the international liaison committee on resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the council on cardiovascular surgery and anesthesia; the council on cardiopulmonary, perioperative, and critical care; the council on clinical cardiology; the council on stroke. *Resuscitation* 79:350–379
- [53] Ocker, H.; Wenzel, V.; Schmucker, P.; Dorges, V. (2001): Effectiveness of various airway management techniques in a bench model simulating a cardiac arrest patient. In: *J Emerg Med* 20 (1), S. 7–12.
- [54] Goedecke, Achim von; Wagner-Berger, Horst G.; Stadlbauer, Karl H.; Krismer, Anette C.; Jakubaszko, Juliusz; Bratschke, Christian et al. (2004): Effects of decreasing peak flow rate on stomach inflation during bag-valve-mask ventilation. In: *Resuscitation* 63 (2), S. 131–136.
- [55] Goedecke, Achim von; Bowden, Kevin; Wenzel, Volker; Keller, Christian; Gabrielli, Andrea (2005): Effects of decreasing inspiratory times during simulated bag-valve-mask ventilation. In: *Resuscitation* 64 (3), S. 321–325.
- [56] Svensson, Leif; Bohm, Katarina; Castrèn, Maaret; Pettersson, Hans; Engerström, Lars; Herlitz, Johan; Rosenqvist, Mårten (2010): Compression-Only CPR or Standard CPR in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. In: *N Engl J Med* 363 (5), S. 434–442.
- [57] SELICK, B. A. (1961): Cricoid pressure to control regurgitation of stomach contents during induction of anaesthesia. In: *Lancet* 2 (7199), S. 404–406.
- [58] Loganathan, Nivan; Liu, Eugene Hern Choon (2012): Cricoid pressure: ritual or effective measure? In: *Singapore Med J* 53 (9), S. 620–622.
- [59] Steinmann, D.; Priebe, H.-J (2009): Krikoiddruck. In: *Anaesthesist* 58 (7), S. 695–707.
- [60] Timmermann, Arnd; Russo, Sebastian G.; Eich, Christoph; Roessler, Markus; Braun, Ulrich; Rosenblatt, William H.; Quintel, Micheal (2007): The out-of-hospital esophageal and endobronchial intubations performed by emergency physicians. In: *Anesth Analg* 104 (3), S. 619–623.
- [61] Goedecke, Achim von; Herff, Holger; Paal, Peter; Dorges, Volker; Wenzel, Volker (2007): Field airway management disasters. In: *Anesth Analg* 104 (3), S. 481–483.
- [62] Lecky, Fiona; Bryden, Daniele; Little, Rod; Tong, Nam; Moulton, Chris: Emergency intubation for acutely ill and injured patients.

- [63] Braun, Patrick; Wenzel, Volker; Paal, Peter (2010): Anesthesia in prehospital emergencies and in the emergency department. In: *Current Opinion in Anaesthesiology* 23 (4), S. 500–506.
- [64] Wik, Lars; Kramer-Johansen, Jo; Myklebust, Helge; Sorebo, Hallstein; Svensson, Leif; Fellows, Bob; Steen, Petter Andreas (2005): Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. In: *JAMA* 293 (3), S. 299–304.
- [65] Grmec, Stefek (2002): Comparison of three different methods to confirm tracheal tube placement in emergency intubation. In: *Intensive Care Med* 28 (6), S. 701–704.
- [66] Li, J. (2001): Capnography alone is imperfect for endotracheal tube placement confirmation during emergency intubation. In: *J Emerg Med* 20 (3), S. 223–229.
- [67] Schneider, T.; Martens, P. R.; Paschen, H.; Kuisma, M.; Wolcke, B.; Gliner, B. E. et al. (2000): Multicenter, randomized, controlled trial of 150-J biphasic shocks compared with 200- to 360-J monophasic shocks in the resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest victims. Optimized Response to Cardiac Arrest (ORCA) Investigators. In: *Circulation* 102 (15), S. 1780–1787.
- [68] Stiell, Ian G.; Walker, Robert G.; Nesbitt, Lisa P.; Chapman, Fred W.; Cousineau, Donna; Christenson, James et al. (2007): BIPHASIC Trial: a randomized comparison of fixed lower versus escalating higher energy levels for defibrillation in out-of-hospital cardiac arrest. In: *Circulation* 115 (12), S. 1511–1517
- [69] REDDING, J. S.; PEARSON, J. W. (1963): Evaluation of drugs for cardiac resuscitation. In: *Anesthesiology* 24, S. 203–207.
- [70] PEARSON, J. W.; REDDING, J. S. (1963): THE ROLE OF EPINEPHRINE IN CARDIAC RESUSCITATION. In: *Anesth Analg* 42, S. 599–606.
- [71] Wenzel, V.; Prengel, A. W.; Lindner, K. H. (2000): A strategy to improve endobronchial drug administration. In: *Anesth Analg* 91 (2), S. 255–256.
- [72] Buddecke E: Hormone des Nebennierenmarks, in *Grundriss der Biochemie.*, 9.Auflage ed. Berlin, de Gruyter, 1994.
- [73] Wortsman J, Frank S, Cryer PE. Adrenomedullary response to maximal stress in humans. *Am J Med* 1984; 77(5): 779-84.
- [74] Stiell, I. G.; Hebert, P. C.; Weitzman, B. N.; Wells, G. A.; Raman, S.; Stark, R. M. et al. (1992): High-dose epinephrine in adult cardiac arrest. In: *N Engl J Med* 327 (15), S. 1045–1050.
- [75] Buddecke E: Hormone des Hypophysenhinterlappens, in *Grundriss der Biochemie.*, 8.Auflage ed. Berlin, de Gruyter, 1989.

- [76] Guyton AC. The pituitary hormones and their control by the hypothalamus. In: Guyton AC, ed. *Medical Physiology*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1991; 827-830.
- [77] Lolait SJ, O'Carroll AM, Brownstein MJ. Molecular biology of vasopressin receptors. *Ann NY Acad Sci*. 1993; 771: 273-292.
- [78] Thibonnier M: Vasopressin Agonists and Antagonists. *Horm Res* 1990; 34: 124-128.
- [79] Fox AW: Vascular vasopressin receptors. *Gen Pharmacol* 1988; 19(5): 639-47.
- [80] Thibonnier M, Bayer AL, Leng Z: Cytoplasmic and nuclear signaling pathways of V1-vascular vasopressin receptors. *Regul Pept* 1993 45(1-2): 79-84.
- [81] Vallotton MB: The multiple faces of the vasopressin receptors. *Mol Cell Endocrinol* 1991 78(1-2): C73-6.
- [82] Wenzel, V.; Krismer, A. C.; Voelckel, W. G.; Mayr, V. D.; Raedler, C.; Strohmenger, H. U.; Lindner, K. H. (2002): The use of arginine vasopressin during cardiopulmonary resuscitation. An analysis of experimental and clinical experience and a view of the future. In: *Anaesthesist* 51 (3), S. 191–202.
- [83] Gueugniaud, Pierre-Yves; David, Jean-Stéphane; Chanzy, Eric; Hubert, Hervé; Dubien, Pierre-Yves; Mauriau-court, Patrick et al. (2008): Vasopressin and Epinephrine vs. Epinephrine Alone in Cardiopulmonary Resuscitation. In: *N Engl J Med* 359 (1), S. 21–30.
- [84] Wenzel, Volker; Krismer, Anette C.; Arntz, H. Richard; Sitter, Helmut; Stadlbauer, Karl H.; Lindner, Karl H. (2004): A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. In: *N Engl J Med* 350 (2), S. 105–113.
- [85] Dorian, Paul; Cass, Dan; Schwartz, Brian; Cooper, Richard; Gelaznikas, Robert; Barr, Aiala (2002): Amiodarone as Compared with Lidocaine for Shock-Resistant Ventricular Fibrillation. In: *N Engl J Med* 346 (12), S. 884–890.
- [86] Bar-Joseph, G.; Abramson, N. S.; Kelsey, S. F.; Mashlach, T.; Craig, M. T.; Safar, P. (2005): Improved resuscitation outcome in emergency medical systems with increased usage of sodium bicarbonate during cardiopulmonary resuscitation. In: *Acta Anaesthesiol Scand* 49 (1), S. 6–15.
- [87] Steen, P. A. (2005): Post-hoc analysis of sodium bicarbonate use or EMS systems? A caveat in resuscitation research. In: *Acta Anaesthesiol Scand* 49 (1), S. 1–3.

- [88] Tierschutzgesetz der Bundesrepublik Deutschland in der Fassung der Bekanntmachung vom 18. Mai 2006 (BGBl. I S. 1206, 1313), das durch Artikel 1 des Gesetzes vom 4. Juli 2013 (BGBl. I S. 2182) geändert worden ist. Fünfter Abschnitt Tierversuche § 7-9.
- [89] Löscher W, Marquart H: Sind die Ergebnisse aus Tierversuchen auf den Menschen übertragbar? *Dtsch Med Wschr* 1993; 118: 1254-1263.
- [90] Hannon JP, Bossone CA, Wade CE. Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. *Lab Anim Sci* 1990; 40: 293-8.
- [91] Howe BB, Fehn PA, Pensinger RR. Comparative anatomical studies of the coronary arteries of canine and porcine hearts. I. Free ventricular walls. *Acta Anat* 1968; 71: 13-21.
- [92] Pathologie der Haustiere, Teil 1: Organveränderungen, K. Dämmerich, L-C. Schulz, Gustav Fischer Verlag Jena, 1991, Seite 22
- [93] Schaper W, Jageneau A, Xhonneux R. The development of collateral circulation in the pig and dog heart. *Cardiology* 1967; 51: 321-35.
- [94] Konietzke D, Gervais H, Dick W, Eberle B, Hennes HJ. [Models and methods in animal experiments in resuscitation]. *Anaesthesist* 1988; 37: 140-9.
- [95] Bowman TA, Hughes HC. Swine as an in vivo model for electrophysiologic evaluation of cardiac pacing parameters. *Pacing Clin Electrophysiol* 1984; 7: 187-94.
- [96] Blumgart HL ZP, Freedberg AS, Gilligan DR. The Experimental Production of Inter coronary Arterial Anastomoses and their Functional Significance. *Circulation* 1950; 1: 10-27.
- [97] Safar P. Cerebral resuscitation after cardiac arrest: research initiatives and future directions. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 324-49.
- [98] Todd MM, Dunlop BJ, Shapiro HM, Chadwick HC, Powell HC. Ventricular fibrillation in the cat: a model for global cerebral ischemia. *Stroke* 1981; 12: 808-15.
- [99] Tierversuchsgesetz 1989 (TVG 1989); § 8; BGBl. I Nr. 162/2005 vom 27.09.1989
- [100] Tierversuchsgesetz 2012 (TVG 2012); § 8; BGBl. I Nr. 114/2012 vom 28.12.2012
- [101] The American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care. *JAMA*. 1969; 207: 1707.

- [102] Idris, A. H.; Becker, L. B.; Ornato, J. P.; Hedges, J. R.; Bircher, N. G.; Chandra, N. C. et al. (1996): Utstein-Style Guidelines for Uniform Reporting of Laboratory CPR Research: A Statement for Healthcare Professionals From a Task Force of the American Heart Association, the American College of Emergency Physicians, the American College of Cardiology, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Institute of Critical Care Medicine, the Safar Center for Resuscitation Research, and the Society for Academic Emergency Medicine. In: *Circulation* 94 (9), S. 2324– 2336.
- [103] Idris, A. H.; Becker, L. B.; Ornato, J. P.; Hedges, J. R.; Bircher, N. G.; Chandra, N.C. et al. (1996): Utstein-style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research. A statement for healthcare professionals from a Task Force of the American Heart Association, the American College of Emergency Physicians, the American College of Cardiology, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Institute of Critical Care Medicine, the Safar Center for Resuscitation Research, and the Society for Academic Emergency Medicine. In: *Resuscitation* 1996;33:(1), S. 69–84.
- [104] Wenzel, V.; Padosch, S. A.; Voelckel, W. G.; Idris, A. H.; Krismer, A. C.; Bettschart-Wolfensberger, R.; Lindner, K. H. (2000): Survey of effects of anesthesia protocols on hemodynamic variables in porcine cardiopulmonary resuscitation laboratory models before induction of cardiac arrest. In: *Comp Med* 50 (6), S. 644–648.
- [105] Berg, R. A.; Otto, C. W.; Kern, K. B.; Sanders, A. B.; Hilwig, R. W.; Hansen, K. K.; Ewy, G. A. (1994): High-dose epinephrine results in greater early mortality after resuscitation from prolonged cardiac arrest in pigs: a prospective, randomized study. In: *Crit Care Med* 22 (2), S. 282–290.
- [106] Crile GW, Dolley DH. An experimental research into resuscitation of dogs killed by anaesthetics and asphyxia. *J Exp Med*. 1906 8:713- 725.
- [107] Niemann JT: Differences in cerebral and myocardial perfusion during closed-chest resuscitation. *Ann Emerg Med* 1984 13(9 Pt 2): 849-53.
- [108] Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, et al: Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA* 1990 263(8): 1106-13.
- [109] Stevenson HE, Reid LC, Hinton JW: Some common denominators in 1200 cases of cardiac arrest. *Ann Surg* 1953; 137: 731-744.
- [110] Niemann JT, Rosborough JP, Ung S, et al: Coronary perfusion pressure during experimental cardiopulmonary resuscitation. *Ann Emerg Med* 1982 11(3): 127-31.
- [111] Ditchey RV, Winkler JV, Rhodes CA: Relative lack of coronary blood flow during closed-chest resuscitation in dogs. *Circulation* 1982 66(2): 297-302.

- [112] Safar P, Bircher NG. The pathophysiology of dying and reanimation. In: Schwartz GR, Cayten CG, Mangelsen MA, Mayer TA, Hanke BK, eds. Principles and practice of emergency medicine, 3rd edition. Lea & Febiger, Philadelphia: 1992; pp 3-41.
- [113] Vaagenes P, Safar P, Diven W, Moossy J, Rao G, Cantadore R, Kelsey S. Brain enzyme levels in CSF after cardiac arrest and resuscitation in dogs: markers of damage and predictors of outcome. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1988;8:262-275.
- [114] Nadkarni V, Hazinski MF, Zideman D, Kattwinkel J, Quan L, Bingham R, Zaritsky AL, Bland J, Kramer E, Tiballs J. Pediatric Resuscitation: An advisory statement from the Pediatric Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation.* 1997;95:2185-2195.
- [115] Biarent, D.; Bingham, R.; Eich, C.; López-Herce, J.; Maconochie, I.; Rodríguez-Núñez, A. et al. (2010): Lebensrettende Maßnahmen bei Kindern („paediatric life support“). In: *Notfall Rettungsmed* 13 (7), S. 635–664.
- [116] Berg RA, Otto CW, Kern KB, Hilwig RW, Sanders AB, Henry CP, Ewy GA. A randomized, blinded trial of high-dose epinephrine versus standard-dose epinephrine in a swine model of pediatric asphyxial cardiac arrest. *Crit Care Med.* 1996;24:1695-1700.
- [117] Lindner KH, Ahnefeld FW and Bowdler IM, Comparison of different doses of epinephrine on myocardial perfusion and resuscitation success during cardiopulmonary resuscitation in a pig model. *Am J Emerg Med* 1991 9: 27-31.
- [118] Brown CG, Werman HA, Davis EA, Hobson J, Hamlin RL. The effects of graded doses of epinephrine on regional myocardial blood flow during cardiopulmonary resuscitation in swine. *Circulation.* 1987;75:491-497.
- [119] Lindner KH, Prengel AW, Pfenninger EG, Lindner IM, Strohmenger HU, Georgieff M, Lurie KG. Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation.* 1995 91: 215-221.
- [120] Otto CW, Yakaitis RW, Blitt CD. Mechanism of action of epinephrine in resuscitation from asphyxial arrest. *Crit Care Med.* 1981;9:321-324.
- [121] Jasani MS, Nadkarni VM, Finkelstein MS, Mandell GA, Salzmänn SK, Norman ME. Effects of different techniques of endotracheal epinephrine administration in pediatric porcine hypoxic-hypercarbic cardiopulmonary arrest. *Crit Care Med.* 1994;22:1174-1180.
- [122] Wenzel V, Lindner KH, Augenstein S, Voelckel W, Strohmenger HU, Prengel W and Steinbach G, Intraosseous vasopressin improves coronary perfusion pressure rapidly during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Crit Care Med* 1999 27: 1565-9.

- [123] Wenzel V, Lindner KH, Prengel AW, et al. Vasopressin improves vital organ blood flow after prolonged cardiac arrest with postcountershock pulseless activity in pigs. *Crit Care Med.* 1999;27:486–492.
- [124] Prengel AW, Lindner KH, Keller A. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary resuscitation with epinephrine and vasopressin in pigs. *Stroke.* 1996;27:1241–1248.
- [125] Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, et al. Repeated administration of vasopressin, but not epinephrine, maintains coronary perfusion pressure after early and late administration during prolonged cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation.* 1999;99:1379–1384.
- [126] Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, et al. Survival with full neurologic recovery and no cerebral pathology after prolonged cardiopulmonary resuscitation with vasopressin in pigs. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:527–533.
- [127] Lindner KH, Ahnefeld FW. Comparison of epinephrine and norepinephrine in the treatment of asphyxial or fibrillatory cardiac arrest in a porcine model. *Crit Care Med.* 1989;17:437–441.
- [128] Lindner KH, Prengel AW, Ahnefeld FW, Ensinger H, Schürmann W. Effects of diltiazem on oxygen delivery and consumption after asphyxial cardiac arrest and resuscitation. *Crit Care Med.* 1992;20:650–658.
- [129] Berg RA, Hilwig RW, Kern KB, et al. Bystander chest compressions and assisted ventilation independently improve outcome from piglet asphyxial pulseless cardiac arrest. *Circulation.* 2000;101:1743–1748.
- [130] Berg RA, Hilwig RW, Kern KB, Babar I, Ewy GA. Simulated mouth-to-mouth ventilation and chest compressions (bystander cardiopulmonary resuscitation) improves outcome in a swine model of prehospital pediatric asphyxial cardiac arrest. *Crit Care Med.* 1999;27:1893–1899.
- [131] Pearson JW, Redding JS. Peripheral vascular tone on cardiac resuscitation. *Anesth Analg.* 1965;44:746–750.
- [132] Redding JS, Pearson JW. Resuscitation from asphyxia. *JAMA.* 1962;182:163–166.
- [133] Fox AW, May RE, Mitch WE. Comparison of peptide and nonpeptide receptor-mediated responses in rat tail artery. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;20:282–289.
- [134] Wenzel V, Lindner KH, Baubin MA, Voelckel WG. Vasopressin decreases endogenous catecholamine plasma levels during CPR in pigs. *Crit Care Med.* 2000;28:1096–1100.

- [135] Lindner KH, Prengel AW, Pfenninger EG, Lindner IM. Angiotensin II augments reflex activity of the sympathetic nervous system during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation*. 1995;92:1020-1025.
- [136] Wenzel V, Lindner KH, Augenstein S, et al. Vasopressin combined with epinephrine decreases cerebral perfusion compared with vasopressin alone during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Stroke*. 1998;29:1462–1468
- [137] Lindner KH, Prengel AW, Brinkmann A, et al. Vasopressin administration in refractory cardiac arrest. *Ann Intern Med*. 1996;124:1061–1064.
- [138] Morris DC, Dereczyk BE, Grzybowski M, et al. Vasopressin can increase coronary perfusion pressure during human cardiopulmonary resuscitation. *Acad Emerg Med*. 1997;4:878–883.
- [139] Stiell IG, Herbert PC, Wells GA, et al. Vasopressin versus epinephrine for in-hospital cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2001;358:105–109.
- [140] Ditchey RV, Lindenfeld JA. Failure of epinephrine to improve the balance between myocardial oxygen supply and demand during CPR in dogs. *Circulation*. 1988;78:382-389.
- [141] Nieman JT, Haynes KS, Garner D, Renie CJ, Jagels G, Storm O. Postcounter shock pulseless rhythms: response to CPR, artificial cardiac pacing, and adrenergic agonists. *Ann Emerg Med*. 1986;15:112-120.
- [142] Tang W, Weil MH, Gazmuri R, Sun S, Duggal C, Bisera J. Pulmonary ventilation/perfusion defects induced by epinephrine during CPR. *Circulation*. 1991;84:2101-2107.
- [143] Tang W, Weil MH, Sun S, Noc M, Yang L, Gazmuri RJ. Epinephrine increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Circulation*. 1995;92:3089-3093.
- [144] Dünser, Martin; Hasibeder, Walter; Wenzel, Volker; Meier-Hellmann, Andreas (2006): Arginin-Vasopressin im septischen und vasodilatatorischen Schock. In: *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 41 (11), S. 716–719.
- [145] Mentzelopoulos, Spyros D. (2009): Vasopressin, Epinephrine, and Corticosteroids for In-Hospital Cardiac Arrest. In: *Arch Intern Med* 169 (1), S. 15.
- [146] Mentzelopoulos, Spyros D. (2013): Vasopressin, Steroids, and Epinephrine and Neurologically Favorable Survival After In-Hospital Cardiac Arrest A Randomized Clinical. In: *JAMA* 310 (3), S. 270.

9 *Abbildungs- und Tabellenverzeichnis*

9.1 *Abbildungsverzeichnis*

<i>Abb. 1</i>	<i>Lawinenabgang in den Alpen</i>	<i>5</i>
	<i>Bildquelle: Lawinenwarndienst Tirol</i>	
<i>Abb. 2</i>	<i>Einatmung nach Silvester</i>	<i>11</i>
	<i>Bildquelle: [30,31]</i>	
<i>Abb. 3</i>	<i>Ausatmung nach Silvester</i>	<i>11</i>
	<i>Bildquelle: [30,31]</i>	
<i>Abb. 4</i>	<i>Basismaßnahmen der Reanimation (BLS)</i>	<i>14</i>
	<i>Bildquelle: [38]</i>	
<i>Abb. 5</i>	<i>Überlebenskette</i>	<i>15</i>
	<i>Bildquelle: [38]</i>	
<i>Abb. 6</i>	<i>Erweiterte Reanimationsmaßnahmen (ALS)</i>	<i>19</i>
	<i>Bildquelle: [38]</i>	
<i>Abb. 7</i>	<i>Galen als Vivisektor</i>	<i>28</i>
	<i>Rahmenillustration des Titelblatts der 9.Galen-Juntina, Venedig 1625</i>	
	<i>Bildquelle: CMG Corpus Medicorum Graecorum/Latinorum</i>	
	<i>Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften</i>	
<i>Abb. 8</i>	<i>Forschungslabor</i>	<i>32</i>
<i>Abb. 9</i>	<i>Präparation der Regio colli lateralis</i>	<i>37</i>
<i>Abb. 10</i>	<i>Freilegung der A. carotis und V. jugularis interna</i>	<i>37</i>
<i>Abb. 11</i>	<i>Eingeführte 7F-Schleuse in die V. jugularis interna</i>	<i>38</i>
<i>Abb. 12</i>	<i>Positionierung der Flussmesssonde an der A. carotis</i>	<i>38</i>
<i>Abb. 13</i>	<i>Positionierter Pulmonalarterienkatheter in 7F-Schleuse</i>	<i>39</i>
<i>Abb. 14</i>	<i>Abklemmen des Endotrachealtubus und Diskonnektion des Beatmungsschlauches</i>	<i>39</i>
<i>Abb. 15</i>	<i>Studienprotokoll</i>	<i>45-47</i>

<i>Abb. 16</i>	<i>Der koronare Perfusionsdruck unter der Reanimation</i>	<i>57</i>
<i>Abb. 17</i>	<i>Gruppe 1 – Adrenalin</i>	<i>58</i>
<i>Abb. 18</i>	<i>Gruppe 2 – Vasopressin</i>	<i>58</i>
<i>Abb. 19</i>	<i>Gruppe 3 – optimale Adrenalin/Vasopressin-Kombination</i>	<i>59</i>
<i>Abb. 20</i>	<i>Gruppe 4 – maximale Adrenalin/Vasopressin-Kombination</i>	<i>59</i>

9.2 Tabellenverzeichnis

<i>Tab. 1</i>	<i>Medikamentensubstitution Gruppe 1</i>	<i>48</i>
<i>Tab. 2</i>	<i>Medikamentensubstitution Gruppe 2</i>	<i>49</i>
<i>Tab. 3</i>	<i>Medikamentensubstitution Gruppe 3</i>	<i>50</i>
<i>Tab. 4</i>	<i>Medikamentensubstitution Gruppe 4</i>	<i>51</i>
<i>Tab. 5</i>	<i>Hämodynamische Parameter Teil I</i>	<i>55</i>
<i>Tab. 6</i>	<i>Hämodynamische Parameter Teil II</i>	<i>56</i>

10 *Eidesstattliche Erklärung zur Dissertation*

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Gießen, den 20. August 2013

Andreas Schäfer

11 Danksagung

Diese Dissertation hat viel Zeit und Mühe gekostet. Doch ohne die Hilfe und Unterstützung zahlreicher lieber Menschen, wäre diese wissenschaftliche Arbeit nicht möglich gewesen. Daher möchte ich mich bei all denen bedanken, die mir die Fertigstellung dieser wissenschaftlichen Arbeit ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Karl Lindner, für das Zustandekommen dieser Studie und die Überlassung des Dissertationsthemas, sowie der Möglichkeit zur Mitarbeit in verschiedenen wissenschaftlichen Arbeitsgruppen.

Bei Herrn Professor Dr. med. Volker Wenzel möchte ich mich herzlichst für seine exzellente Betreuung und seine wertvollen wissenschaftlichen Anregungen bei der Entstehung dieser Arbeit bedanken. Ohne seine klinische Erfahrung und Liebe zur Wissenschaft wäre das Gelingen dieser Dissertation nur sehr schwer möglich gewesen. Über die Zeit habe ich in Ihm dazu einen wertvollen Menschen und guten Freund hinzu gewonnen – Danke für die schöne gemeinsame Zeit in Innsbruck !

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Markus A. Weigand bedanken, der diese wissenschaftliche Arbeit in Gießen weiter betreut hat. Zudem danke ich Ihm für die vielen schönen Jahre als Assistenzarzt in seiner Abteilung, in denen ich sehr viel gelernt habe und mich weiter entwickeln konnte.

Auch möchte ich mich an dieser Stelle herzlichst bei Herrn Professor Dr. med. Dr. med. dent. Hans Peter Howaldt bedanken, dessen Abteilung ich seit zwei Jahren als Anästhesist betreuen darf, der diese Arbeit in Ihrer Endphase stetig vorangetrieben hat und den ich sehr zu schätzen gelernt habe.

Besonders erwähnen möchte ich an dieser Stelle Herrn Werner Henn, sowie Herrn Dipl.-Soz. (FH) Robin Singh und Herrn Dr. med. Matthias Viehmann, die ich mit Stolz zu meinen besten Freunden zählen darf. Diese wertvollen Menschen haben mir in allen Phasen und Lebenslagen zur Seite gestanden und geholfen dieses Werk mit jeder

möglichen Unterstützung, konstruktiven Gesprächen und zielführenden Diskussionen zur Vollendung zu bringen.

Auch bedanken möchte ich mich bei meinen oberärztlichen Kollegen Frau Dr. med. Sonja Käbisch, Herrn Dr. med. Rainer Schürg und Herrn Professor Dr. med. Thilo Menges, von denen ich viel lernen durfte und die mich beruflich und privat immer sehr unterstützt und liebevoll beraten haben. Durch Ihr Wissen, Ihren Beistand und den regen Austausch, halfen sie mir zudem die Liebe und Leidenschaft für diesen Beruf weiter auszubauen.

Ausserdem möchte ich mich bei meinen Freunden und wissenschaftlichen Kollegen Frau Kornelia Seitz, Frau Linda Star Kretzschmar, Herrn Dr. med Sebastian Weiterer und Herrn Kai Unzeitig bedanken, die mir auch in schweren Zeiten immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Mein Dank gilt allen weiteren Kollegen, Freunden und Bekannten, die jederzeit zu mir standen und meine Launen ertrugen.

Ich Danke meinen Eltern, die es mir auf diesem Weg ermöglicht haben meinen Traumberuf auszuüben.

Zuletzt möchte ich mich aber noch bei den zwei wichtigsten Menschen in meinem Leben bedanken. Zum einen bei meiner liebevollen Ehefrau Frau Dr. med. dent. Helena Sarah Schäfer, die mich immer wieder zum Lachen bringt und auf den Boden zurückholte, wenn ich abzuheben drohte. Zum anderen bei unserer gemeinsamen Tochter Lilly Frieda Schäfer die durch Ihre einzigartige Art und Weise uns immer wieder verzaubert, von der Sekunde an in der sie in unser Leben getreten ist. Vielen Dank für die vergangene aufregende und auch schöne Zeit, ich hoffe noch viele wundervolle Jahre mit Euch beiden verbringen zu können.

DANKE, dass es Euch gibt !

12 *Lebenslauf*

Der Lebenslauf wurde aus der Druckversion dieser Arbeit entfernt.

13 Publikationen

Kleinsasser A, von Goedecke A, Hoermann C, Maier S, **Schaefer A**, Keller C, Loeckinger A.

Proportional assist ventilation reduces the work of breathing during exercise at moderate altitude. *High Altitude Medicine & Biology* 2004;4:420-8.

Krismer AC, Wenzel V, Voelckel WG, Stadlbauer KH, Wagner-Berger H, **Schaefer A**, Lindner KH.

Effects of vasopressin on adrenal gland regional perfusion during experimental cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2003;56:223-8.

Kleinsasser A, Lindner KH, **Schaefer A**, Loeckinger A.

Decompression-triggered positive-pressure ventilation during cardiopulmonary resuscitation improves pulmonary gas exchange and oxygen uptake. *Circulation* 2002;106:373-8.

Stallinger A, Wenzel V, Wagner-Berger H, **Schaefer A**, Voelckel W, Augenstein S, Doerges V, Idris A, Lindner K, Hoermann C.

Effects of decreasing inspiratory flow rate during simulated basic life support ventilation of a cardiac arrest patient on lung and stomach tidal volumes. *Resuscitation* 2002;54:167-74.

Loeckinger A, Kleinsasser A, Keller C, **Schaefer A**, Kolbitsch C, Lindner KH, Benzer A.

Administration of oxygen before tracheal extubation worsens gas exchange after general anesthesia in a pig model. *Anesth Analg* 2002;95:1772-6.

Kleinsasser A, Lindner KH, Hoermann C, **Schaefer A**, Keller C, Loeckinger A.

Isoflurane and sevoflurane anesthesia in pigs with a preexistent gas exchange defect. *Anesthesiology* 2001;95:1422-6.

Loeckinger A, Kleinsasser A, **Schaefer A**.

Simulated pleural effusion and pulmonary gas exchange in pigs. *Anesth Analg* 2001, 92(2S):S78.

Kleinsasser A, Loeckinger A, **Schaefer A**, Recheis W, Schuster A.

Anatomic changes during closed chest compression in pigs. *Anesth Analg* 2001, 92(2S):S75.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6208-8



9 783835 196208